



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 mai 2017

Date d'examen par la Commission : 19 avril 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 3 mai 2017
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 17 mai 2017*

guanfacine

INTUNIV 1 mg, comprimés à libération prolongée

B/ 28 (CIP : 3400930038758)

INTUNIV 2 mg, comprimés à libération prolongée

B/ 28 (CIP : 3400930038765)

INTUNIV 3 mg, comprimés à libération prolongée

B/ 28 (CIP : 3400930038772)

INTUNIV 4 mg, comprimés à libération prolongée

B/ 28 (CIP : 3400930038796)

Laboratoire SHIRE

Code ATC	C02AC02 (adrénoLytiques à action centrale)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« INTUNIV est indiqué dans le traitement du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou efficaces. INTUNIV doit être utilisé dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH comprenant typiquement des mesures psychologiques, éducatives et sociales. »

SMR	Faible dans la prise en charge du TDAH sévère chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans en cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit par méthylphénidate en association à des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier.
ASMR	Prenant en compte : - les données issues des études cliniques ayant montré pour la guanfacine par rapport au placebo : • une quantité d'effet modeste, évaluée à court terme à partir d'une échelle symptomatologique de pertinence clinique limitée et sur une population non strictement superposable à celle de l'AMM, • un profil de tolérance préoccupant avec notamment des effets indésirables neuropsychiatriques et cardiovasculaires à court terme et des effets à long terme inconnus, • l'absence de mesure de l'impact sur la qualité de vie, - et l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance à long terme, la Commission considère qu'INTUNIV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du TDAH sévère chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans en cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit par méthylphénidate en association à des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier.
ISP	INTUNIV n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de la quantité d'effet modeste versus placebo et de son profil de tolérance préoccupant avec notamment des effets indésirables neuropsychiatriques et cardiovasculaires à court terme et inconnu à long terme, les spécialités INTUNIV ne peuvent être prescrites qu'en dernier recours, uniquement en cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit par méthylphénidate en association à des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier.
Recommandation de la Commission	► Conditionnements La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17 septembre 2015 Engagements dans le cadre de l'AMM : - Etude de sécurité à long terme comparative (SHP503-401), en particulier les effets sur les fonctions neurocognitives conformément à un protocole convenu avec soumission du rapport final le 31 janvier 2022. - Avant la mise sur le marché d'INTUNIV dans chaque État membre, le titulaire doit convenir avec l'autorité compétente nationale du contenu et de la forme du programme d'éducation, incluant les médias de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme. - Information de tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire INTUNIV par un courrier contenant le RCP, la notice et le matériel d'éducation ; ce dernier doit contenir les éléments suivants : • Informations sur les risques associés à INTUNIV : bradycardie, syncope, hypotension/diminution de la pression artérielle, augmentation de la pression artérielle après l'arrêt du traitement, événements de sédation et prise de poids. • Liste de contrôle avant l'instauration du traitement par INTUNIV afin d'identifier les patients présentant un risque d'effets indésirables graves. • Liste de contrôle pour la surveillance continue des patients et la gestion des effets indésirables pendant le traitement par INTUNIV, incluant la phase de titration. • Tableau pour la surveillance continue (signes vitaux, taille, poids) des patients pendant le traitement par INTUNIV.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription initiale hospitalière trimestrielle Prescription réservée aux spécialistes et services de Neurologie, Pédiatrie, Psychiatrie
Classification ATC	2016 C Système cardiovasculaire C02 Antihypertenseurs C02A Adrénolytiques à action centrale C02AC Agonistes des récepteurs à l'imidazoline C02AC02 guanfacine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, et celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités, des spécialités INTUNIV dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) des enfants et adolescents de 6 à 17 ans chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou sont inefficaces.

Le principe actif d'INTUNIV, la guanfacine est un agent antihypertenseur central, agissant par stimulation des récepteurs α_2 -adrénergiques, en particulier les récepteurs α_2A .

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« INTUNIV est indiqué dans le traitement du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou efficaces.

INTUNIV doit être utilisé dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH comprenant typiquement des mesures psychologiques, éducatives et sociales. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Dépistage avant le traitement

Avant de prescrire le médicament, une évaluation initiale doit être réalisée afin d'identifier les patients présentant un risque accru de somnolence et de sédation, d'hypotension et de bradycardie, d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmies, de prise de poids ou d'obésité. Cette évaluation doit comprendre l'état cardiovasculaire du patient, incluant la pression artérielle et la fréquence cardiaque, une anamnèse complète documentant les traitements concomitants, les troubles ou symptômes médicaux et psychiatriques associés passés et présents, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué. Une mesure précise du poids et de la taille avant le traitement doit être réalisée et inscrite sur une courbe de croissance (voir rubrique 4.4 du RCP).

Posologie

Une titration prudente de la dose et une surveillance s'imposent au début du traitement par Intuniv car l'amélioration clinique et les risques de plusieurs effets indésirables cliniquement importants (syncope, hypotension, bradycardie, somnolence et sédation) sont liés à la dose et à l'exposition. Les patients doivent être avertis qu'une somnolence et une sédation peuvent survenir, en particulier en début de traitement ou lors des augmentations de la dose. Si la somnolence et la sédation sont jugées cliniquement préoccupantes ou sont persistantes, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

Chez tous les patients, la dose initiale recommandée est de 1 mg de guanfacine par voie orale une fois par jour.

La dose peut être ajustée par paliers de 1 mg au maximum par semaine. La dose doit être ajustée au cas par cas en fonction de la réponse et de la tolérance du patient.

En fonction de la réponse du patient et sa tolérance à Intuniv, la dose d'entretien recommandée est de 0,05 à 0,12 mg/kg par jour. Le schéma de titration de la dose recommandé chez les enfants et adolescents est présenté ci-dessous (voir tableaux 1 et 2). Après la dose initiale, la dose peut être ajustée (augmentée ou diminuée) à tout moment à l'intervalle d'une semaine jusqu'à la dose maximale tolérée dans la fourchette des doses optimales recommandées par rapport au poids, en fonction du jugement clinique de la réponse et de la tolérance.

Surveillance pendant la titration

Pendant la période de titration de la dose, des contrôles doivent être effectués une fois par semaine afin de détecter des signes et symptômes de somnolence et de sédation, d'hypotension et de bradycardie.

Surveillance continue

Pendant la première année de traitement, le patient doit être évalué au moins tous les trois mois afin de détecter :

- des signes et symptômes de :
 - o somnolence et sédation,
 - o hypotension,
 - o bradycardie,
- une prise de poids/un risque d'obésité.

Pendant cette période, le suivi clinique doit être mis en place selon l'appréciation clinique du médecin. Par la suite, des contrôles doivent être effectués tous les six mois, avec une surveillance plus fréquente en cas d'ajustement de la dose (voir rubrique 4.4).

Tableau 1

Schéma de titration de la dose chez les enfants âgés de 6 à 12 ans				
Intervalle de poids	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4
≥ 25 kg Dose maximale = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tableau 2

Schéma de titration de la dose chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans)							
Intervalle de poids ^a	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7
34 à 41,4 kg Dose max = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5 à 49,4 kg Dose max = 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5 à 58,4 kg Dose max = 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
≥ 58,5 kg Dose max = 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

^a Les adolescents doivent peser au moins 34 kg.

^b Chez les adolescents pesant 58,5 kg et plus, la dose peut être augmentée à 7 mg/jour lorsque le patient a terminé au moins une semaine de traitement à la dose de 6 mg/jour et après une évaluation approfondie par le médecin de l'efficacité et de la tolérance du traitement.

En cas d'administration de guanfacine pendant de longues périodes (plus de 12 mois), l'utilité du traitement par la guanfacine devra être réévaluée tous les trois mois pendant la première année, puis au moins une fois par an selon l'appréciation clinique du médecin (voir rubrique 4.4 du RCP), et des périodes sans traitement devront être envisagées afin d'évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci, de préférence pendant les vacances scolaires.

Diminution de la dose et arrêt du traitement

Les patients ou personnes en charge doivent être informés que le traitement par la guanfacine ne doit pas être arrêté sans l'avis de leur médecin.

En cas d'arrêt du traitement par Intuniv, la dose doit être diminuée progressivement par paliers de 1 mg au maximum tous les 3 à 7 jours et la pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées afin de minimiser d'éventuels effets de sevrage (en particulier des augmentations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque) (voir rubrique 4.4 du RCP).

[...]

Relais d'autres formulations de guanfacine

Le relais par des comprimés de guanfacine à libération immédiate ne doit pas être effectué sur une base mg/mg du fait des profils pharmacocinétiques différents.

Populations particulières

[...]

Insuffisance hépatique

La guanfacine est éliminée par le foie et les reins, au moins 50 % de sa clairance s'effectuant par voie hépatique. Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique. L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la guanfacine dans la population pédiatrique (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans) n'a pas été évalué.

Insuffisance rénale

La guanfacine est éliminée par le foie et les reins, 30 % de la dose environ étant excrétés sous forme inchangée dans les urines. Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG compris entre 29 et 15 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min ou patients dialysés).

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la guanfacine dans la population pédiatrique (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans) n'a pas été évalué.

Enfants âgés de moins de 6 ans

Intuniv ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans car son efficacité et sa sécurité dans cette population n'ont pas été étudiées.

Patients traités par des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 et du CYP3A5

Un effet significatif des inhibiteurs des CYP3A4/5 sur la pharmacocinétique de la guanfacine a été observé en cas d'administration concomitante avec de tels produits. Un ajustement de la dose est recommandé en cas d'association avec des inhibiteurs modérés ou puissants des CYP3A4/5 (par exemple kétoconazole, jus de pamplemousse) ou avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple carbamazépine) (voir rubrique 4.5 du RCP). En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A, une réduction de 50 % de la dose de guanfacine est recommandée. Compte tenu de la variabilité de l'effet de l'interaction, une titration supplémentaire de la dose peut être nécessaire (voir ci-dessus). En cas d'association de la guanfacine avec des inducteurs enzymatiques puissants, une nouvelle titration jusqu'à une dose quotidienne maximale de 7 mg (voir rubrique 4.2 du RCP) peut être envisagée si nécessaire. En cas d'arrêt du traitement inducteur enzymatique, une nouvelle titration est recommandée au cours des semaines suivantes, afin de réduire la dose de guanfacine (voir rubrique 4.5 du RCP).

Mode d'administration

Voie orale.

[...]

Intuniv peut être pris au cours ou en dehors des repas, mais ne doit pas être administré avec des repas à haute teneur en graisses en raison de l'augmentation de l'exposition (voir rubrique 5.2 du RCP). »

La prévalence mondiale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants a été estimée à 5,29 % (IC_{95%} [5,01–5,56]) par une synthèse quantitative des études publiées^{1,2}. Une grande variabilité de ce pourcentage existe en fonction des critères diagnostiques (CIM-10, DSM-5, CFTMEA...), la méthodologie des études, l'âge des patients et l'évaluateur (parent, enseignant...), entre autres facteurs³.

Le TDAH est défini principalement par des signes d'hyperactivité, d'inattention et d'impulsivité. Il est le plus souvent associé à d'autres troubles (trouble oppositionnel avec provocation, trouble d'apprentissage, anxiété, dépression, tics et syndrome de la Tourette)⁴.

L'apparition précoce au cours de l'enfance et le caractère persistant et permanent des symptômes et de leur retentissement dans différents contextes de la vie de l'individu sont des critères fondamentaux essentiels au diagnostic. En effet, les critères diagnostiques requièrent que ces symptômes soient observés dans plusieurs environnements (école, maison, activités sportives par exemple), qu'ils persistent au-delà de 6 mois et qu'ils entraînent une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire et de qualité de vie de l'enfant.

Il existe trois sous-types de TDAH :

- le TDAH avec inattention prédominante qui se caractérise principalement par des difficultés à rester attentif, des problèmes d'organisation, une tendance à l'oubli,
- le TDAH avec hyperactivité et impulsivité prédominantes (dont les principaux symptômes sont mouvements incessants des pieds ou des mains, levers et bavardages fréquents en classe),
- le TDAH de type combiné (inattention et une hyperactivité/impulsivité).

Les comorbidités sont fréquentes et retrouvées dans 80% des cas. Le TDAH peut être associé aux comorbidités suivantes :

- troubles spécifiques des apprentissages, dont la dyslexie, la dysgraphie, la dyscalculie, la dyspraxie ;
- troubles oppositionnels avec provocation et troubles des conduites ;
- troubles émotionnels (troubles de l'humeur et troubles anxieux) ;
- troubles bipolaires ;
- comportement à risque (abus de substances psychoactives, mise en danger) ;
- troubles du spectre autistique ;
- déficience intellectuelle (déficience légère), haut potentiel ;
- troubles du sommeil.

La prise en charge comprend deux cadres thérapeutiques : la prise en charge des symptômes du TDAH et celle des comorbidités (rééducations spécifiques, intervention auprès de l'école, etc.)⁵.

Cette prise en charge est multimodale : elle comprend plusieurs types de thérapies à combiner en fonction du patient et associe des approches éducatives, familiales, rééducatives, psychothérapeutiques et médicamenteuses.

¹ Polanczyk G et al. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164:942–8

² Polanczyk G et al. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 2014 ; 43: 434–42

³ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence. Réévaluation du SMR/Renouvellement d'inscription. QUASYM LP. 16 mars 2016.

⁴ American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5*. 2013

⁵ Haute Autorité de Santé. « Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. » Recommandation de bonne pratique – Argumentaire scientifique. Décembre 2014.

En France, un traitement pharmacologique à base de méthylphénidate peut être instauré chez l'enfant de 6 ans et plus ayant un TDAH lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes.

Le traitement pharmacologique est alors intégré à la stratégie de prise en charge globale³ Le méthylphénidate est un psychostimulant dont la structure chimique est apparentée à celle de l'amphétamine. Un diagnostic bien étayé est indispensable avant l'instauration de ce traitement. Le profil de tolérance du méthylphénidate à court terme est bien connu. Les effets indésirables les plus fréquents incluent une nervosité, des insomnies et céphalées, une diminution de l'appétit, des effets gastro-intestinaux, des effets cardiovasculaires. L'utilisation au long cours du méthylphénidate, n'est pas recommandée ; néanmoins elle est observée. Des interrogations demeurent sur les événements cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques à long terme.⁶ Une surveillance doit être apportée, en particulier en raison des risques d'effets indésirables neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Chez l'enfant, il existe un risque potentiel de retard de croissance staturo-pondéral. Les risques de mésusage et de dépendance nécessitent également une surveillance particulière.

Il est rappelé que STRATTERA, à base d'atomoxétine, bien qu'ayant l'AMM dans le traitement du TDAH, n'est pas pris en charge (SMR insuffisant).

Dans les cas où le méthylphénidate, en association aux mesures psychologiques, éducatives, sociales et familiales, est inefficace, mal toléré ou contre-indiqué, le besoin médical n'est pas couvert chez les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents ayant un TDAH.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas comparateur médicamenteux cliniquement pertinent chez les enfants âgés de plus de 6 ans et les adolescents ayant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) pour lequel les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou efficaces.

Pour rappel, la Commission a émis un avis défavorable à l'inscription au remboursement de la spécialité STRATTERA, à base d'atomoxétine, dans le traitement du TDAH chez les enfants de 6 ans et plus et les adolescents (avis de la Commission du 19 janvier 2011).

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Compte tenu :

- de l'indication restreinte aux patients pour lesquels les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou efficaces,
- de la limitation de l'utilisation du méthylphénidate, seul psychostimulant disponible en France, aux situations où les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes,

il n'existe aucun comparateur non médicamenteux cliniquement pertinent.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

⁶ Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé. Données d'utilisation et mesures visant à sécuriser l'emploi du méthylphénidate en France : publication par l'ANSM d'un rapport d'analyse et d'une brochure d'information à destination des patients et de leur entourage - Point d'information. Juillet 2013.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Autorisé	Indications et conditions particulières	Statut	Population(s)
Union Européenne, Norvège, Islande, Liechtenstein	Oui	INTUNIV est indiqué dans le traitement du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou efficaces.[...]	Oui pour Ecosse, Angleterre, Allemagne, Pays-Bas, Irlande, Espagne	AMM
			Suède	Si méthylphénidate et atomoxétine non adaptés, non tolérés ou non efficaces
			Danemark	Au cas par cas
			Non évalué pour la Belgique et l'Italie	
Suisse	Evaluation en cours			
Canada	Oui	INTUNIV XR (guanfacine hydrochloride extended-release tablets) est indiqué en monothérapie dans le traitement du TDAH chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans. INTUNIV XR est aussi indiqué comme traitement d'appoint aux psychostimulant pour le traitement du TDAH chez les enfants et adolescents de 6 à 17 ans pour lesquelles la réponse aux psychostimulants n'est pas optimale.		
Etats-Unis	Oui	INTUNIV est indiqué pour le traitement du TDAH en monothérapie et en traitement d'appoint aux traitements stimulants.		
Brésil	Non			
Australie	Evaluation en cours			
Japon	Evaluation en cours			

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni les données des études de phase III suivantes :

- trois études comparatives versus placebo d'efficacité à court terme ayant inclus des patients âgés de 6 à 17 ans (SPD503-301, SPD503-304, SPD503-316) ;
- une étude comparative d'efficacité à court terme ayant inclus des patients âgés de 6 à 12 ans (SPD503-314) ;
- une étude comparative d'efficacité à court terme ayant inclus des patients âgés de 13 à 17 ans (SPD503-312) ;
- une étude comparative de maintien d'efficacité versus placebo, ayant inclus des patients âgés de 6 à 17 ans (SPD503-315).

Les patients inclus dans ces études avaient la possibilité d'entrer dans des études de suivi :

- l'étude SPD503-303 (pour les patients inclus dans l'étude SPD503-301) ;
- l'étude SPD503-305 (pour les patients inclus dans les études SPD503-205 et SPD503-304) ;
- l'étude SPD503-318 (pour les patients inclus dans les études SPD503-315 et SPD503-316).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes sur l'efficacité à court terme de la guanfacine (études 301, 304, 312, 314 et 316)

8.1.1.1 Etudes versus placebo chez les patients âgés de 6 à 17 ans

► Méthodes des études 301, 304 et 316

Les études 301, 304 et 316 sont des études de phase III randomisées, en double aveugle, comparatives, ayant inclus des patients âgés de 6 à 17 ans ayant un Trouble Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH).

L'objectif principal de ces études était d'évaluer dans cette population l'efficacité et la tolérance de la guanfacine, à doses fixes ou optimisées, par rapport au placebo et à court terme.

La méthodologie de ces études est décrite dans le Tableau 1.

Tableau 1. Méthodologie des études 301, 304 et 316, versus placebo.

	Etude 301	Etude 304	Etude 316
Lieux et dates	48 centres aux Etats-Unis 2003	51 centres aux Etats-Unis 2004	58 centres dont 11 aux Etats-Unis, 2 au Canada et 45 en Europe (Autriche, France, Allemagne, Irlande, Italie, Pologne, Roumanie, Espagne, Suède, Ukraine et Royaume-Uni) 2011-2013
Critères d'inclusion	Critères d'inclusion communs : - âge de 6 à 17 ans inclus - niveau intellectuel adapté à l'âge (considéré par l'investigateur) - pression artérielle dans le 95 ^e percentile selon l'âge, le sexe et la taille.		
	- diagnostic d'un TDAH défini selon les critères du DSM-IV	- diagnostic d'un TDAH défini selon les critères du DSM-IV - score ADHD-RS-IV ⁷ minimum de 24	- diagnostic d'un TDAH défini selon les critères du DSM-IV - score ADHD-RS-IV minimum de 32 - score CGI-S ⁸ minimum de 4
Critères d'exclusion	- présence de comorbidités psychiatriques non contrôlées, courantes - poids < 25 kg - hypertension artérielle, orthostatique, prise de médicaments affectant la pression artérielle (à l'exception des traitements courant du TDAH) - antécédents personnels ou familiaux de maladies ou d'anomalies cardiaques ou cérébrovasculaires - crises convulsives, graves troubles de tic (dont syndrome de la Tourette) - glaucome (étude 316)		
Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés en quatre groupes (Schéma 1 :1 :1 :1) : - guanfacine 2 mg - guanfacine 3 mg - guanfacine 4 mg - placebo La randomisation était stratifiée selon l'âge et le pays.	Les patients ont été randomisés en cinq groupes (Schéma 1 :1 :1 :1 :1) : - guanfacine 1 mg - guanfacine 2 mg - guanfacine 3 mg - guanfacine 4 mg - placebo La randomisation était stratifiée selon l'âge et le pays.	Les patients ont été randomisés en trois groupes (Schéma 1 :1 :1) : - guanfacine (6-12 ans 1 à 4 mg/j et 13-17 ans 1 à 7mg/j) - placebo - atomoxétine (10 à 100 mg/j) La randomisation était stratifiée selon l'âge et le pays.
Déroulement de l'étude	L'étude se décomposait en 3 phases pour une durée totale de 8 à 9 semaines : - Phase de titration afin d'atteindre la dose prévue du groupe de randomisation (par paliers d'1 mg par semaine)		L'étude se décomposait en 3 phases pour une durée totale de 10 à 13 semaines (selon l'âge) : - Phase d'optimisation de doses (4 semaines chez

⁷ ADHD-RS-IV : Attention - Deficit with Hyperactivity Rating Scale IV : 18 items cotés de 0 à 3 points en fonction de l'intensité et la fréquence des symptômes du TDAH, dont une partie explore les symptômes d'inattention et l'autre partie les symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité. Dans la plupart des études cliniques, un score supérieur ou égal à 28 est requis pour qualifier un TDAH significatif. Toutefois, le diagnostic de TDAH est avant tout clinique, et repose sur des critères cliniques qu'une échelle d'évaluation ne saurait remplacer. Il n'existe pas de normes en population générale française permettant de valider ce score-seuil de 28.

⁸ CGI-S : Clinical Global Impression – Severity : évaluation globale clinique sur une échelle de 1 à 7 points (très sévère) avant l'instauration du traitement qui prend en compte la symptomatologie actuelle du TDAH, le comportement, l'impact du trouble sur le fonctionnement. Score à 4 (modéré) = Gêne fonctionnelle modérée et présence de plusieurs symptômes dans différents environnements ou au moins deux environnements différents.

	Etude 301	Etude 304	Etude 316
	- Phase d'entretien (durée minimum de 2 semaines) - Phase de sevrage (par paliers d'1 mg par semaine)		les enfants de 6-12 ans et 7 semaines chez les adolescents de 13-17 ans) : $\geq 30\%$ de réduction du score ADHD-RS-IV total et score CGI-I de 1 ou 2 - Phase d'entretien de 6 semaines. - Phase de sevrage de 2 semaines.
Critère de jugement principal	Variation du score total de l'échelle ADHD-RS-IV avant la phase de sevrage, par rapport au score initial		
Parmi les critères de jugement secondaires	- Variation du score des questionnaires CPRS-R⁹ (plusieurs évaluations quotidiennes) - Variation du score des questionnaires CTRS-R⁹ (étude 301) - Variation du score CGI-I¹⁰ et CGI-S - Variation du score PGA¹¹	- Variation du score des questionnaires CPRS-R (plusieurs évaluations quotidiennes) - Variation du score CGI-I et CGI-S - Variation du score PGA	- Variation du score CGI-I et CGI-S - Variation du score WFIRS-P¹²
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Pour détecter une taille d'effet d'au moins 0,50, avec une puissance de 80 %, et un risque α (bilatéral) = 0,05, 70 patients devaient être inclus dans chacun des groupes.	Pour détecter une taille d'effet d'au moins 0,60 (équivalant à une différence moyenne de 7 points entre la guanfacine 2 mg et le placebo avec un écart-type de 12 points sur le score ADHD-RS-IV), avec une puissance de 90 %, et un risque α (bilatéral) = 0,05, 60 patients devaient être inclus dans chacun des groupes.	Pour détecter une taille d'effet d'au moins 0,45 (équivalant à une différence moyenne de 4,5 points par rapport au placebo avec un écart-type de 10 points sur le score ADHD-RS-IV), avec une puissance de 90 %, et un risque α (bilatéral) = 0,05, 105 patients devaient être inclus dans chacun des groupes.
Analyse statistique	Analyse du critère principal par ANCOVA. Méthode LOCF pour les données manquantes	Analyse du critère principal par ANCOVA. Procédure d'analyse hiérarchisée pour comparer la variation du score ADHD-RS-IV entre les groupes actifs et le placebo puis les scores CPRS-R. Méthode LOCF pour les données manquantes	Analyse du critère principal par ANCOVA. Procédure d'analyse hiérarchisée pour les critères d'évaluation dans l'ordre suivant ($\alpha=0,05$) : score ADHD-RS-IV, score CGI-I, score WFIRS-P d'apprentissage à l'école, score WFIRS-P familial. Méthode LOCF pour les données manquantes
Etude de suivi	Possibilité d'inclusion dans l'étude de suivi 303	Possibilité d'inclusion dans l'étude de suivi 305	Possibilité d'inclusion dans l'étude de suivi 318

⁹ CPRS-RS : Conners' Parent rating scale-revised short forms et Conners' Teacher rating scale-revised short forms : cette version courte comporte quatre sections : troubles oppositionnels, troubles cognitifs, hyperactivité et TDAH, pour un nombre total de 27 à 28 items, chacun coté de 0 à 3 selon l'intensité des symptômes.

¹⁰ Clinical Global Impression of Improvement : évaluation globale clinique sur une échelle de 1 (amélioration) à 7 points (aggravation) qui prend en compte la symptomatologie du TDAH, le comportement, l'impact du trouble sur le fonctionnement. Score à 4 = pas de changement.

¹¹ PGA : Parent Global Assessment : évaluation globale par le parent sur une échelle de 1 (amélioration) à 7 points (aggravation) qui prend en compte la symptomatologie du TDAH, le comportement, l'impact du trouble sur le fonctionnement. Score à 4 = pas de changement.

¹² WFIRS : Weiss Functional Impairment Rating Scale : cette échelle évalue le retentissement des perturbations du comportement et des difficultés de nature affective liées au TDAH sur les domaines suivants : famille, apprentissage à l'école, compétences psycho-sociales, activités sociales, risques, concept de soi. Ce score comporte 50 questions cotées de 0 à 3 points. Le score final est une moyenne des scores sur 3 points.

► Résultats des études 301, 304 et 316

Exposition au traitement

Les populations incluses et randomisées dans les études 301, 304 et 316, sont définies dans le tableau 2. Environ deux tiers des patients inclus ont terminé les études 301 et 304, et 80 % des patients ont terminé dans l'étude 316. Le motif d'arrêt le plus fréquent a été la survenue d'événements indésirables, plus fréquents sous guanfacine que sous placebo et qui semblent augmenter avec la dose.

La répartition des patients par dose de guanfacine pour les études 301 et 304 est détaillée dans le tableau 2. La dose médiane de guanfacine utilisée dans l'étude 316 a été de 3,5 mg/jour.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques des patients randomisés étaient similaires entre tous les groupes dans les trois études. La moyenne d'âge était de 10,5 ans ($\pm 2,8$). Près de trois-quarts des patients avaient entre 6 et 12 ans. La majorité des patients était de sexe masculin (de 72 à 75 %).

Hormis dans l'étude 304, les groupes de traitement étaient comparables en ce qui concerne les types de TDAH avec une majorité de TDAH de type mixte (de 72 à 85 % selon les études). Dans l'étude 304, le groupe placebo avait un nombre légèrement supérieur de patients du sous-type inattention (34,8%) par rapport aux groupes guanfacine. La médiane de temps écoulé depuis le diagnostic variait de moins d'un an à trois ans, les extrêmes allant de 0 à 14 ans.

Le pourcentage de patients ayant antérieurement reçu un traitement pharmacologique pour le TDAH était d'environ :

- 30 % dans l'étude 301 dont 16 % traités par méthylphénidate,
- 55 % dans l'étude 304 dont 23 % traités par méthylphénidate,
- 59 % dans l'étude 316 dont 42 % traités par méthylphénidate.

Tableau 2. Populations définies dans les études 301, 304 et 316.

Populations d'étude	Etude 301				Etude 304					Etude 316		
	Placebo N=86	G 2mg N=87	G 3mg N=86	G 4mg N=86	Placebo N=66	G 1mg N=62	G 2mg N=65	G 3mg N=65	G 4mg N=66	Placebo N=111	G N=115	Atomoxétine N=112
ITT modifiée*	78 (90,7%)	84 (96,6%)	82 (95,3%)	81 (94,2%)	63 (95,5%)	57 (91,9%)	63 (96,9%)	60 (92,3%)	63 (95,5%)	111 (100)	114 (99,1)	112 (100)
Per protocole**	61 (70,9%)	63 (72,4%)	62 (72,1%)	54 (62,8%)	41 (62,1%)	45 (72,6%)	48 (73,8%)	37 (56,9%)	41 (62,1%)	92 (82,9)	91 (79,1)	89 (79,5)
Patients ayant terminé l'étude	53 (61,6%)	58 (66,7%)	55 (64,0%)	49 (57,0%)	41 (62,1%)	45 (72,6%)	47 (72,3%)	38 (58,5%)	40 (60,6%)	92 (82,9)	90 (78,3)	87 (77,7)
Principaux motifs d'arrêt												
EI	1 (1,2%)	9 (10,3%)	13 (15,1%)	20 (23,3%)	5 (7,6%)	2 (3,2%)	2 (3,1%)	6 (9,2%)	9 (16,6%)	1 (0,9)	9 (7,8)	5 (4,5)
Choix du patient	9 (10,5%)	2 (2,3%)	3 (3,5%)	4 (4,7%)	5 (7,6%)	6 (9,7%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,1%)	4 (3,6)	4 (3,5)	9 (8,0)
Manque d'efficacité***	15 (17,4%)	8 (9,2%)	6 (7,0%)	7 (8,1%)	-	-	-	-	-	14 (12,6)	5 (4,3)	5 (4,5)
Autres***	4 (4,7%)	5 (5,7%)	5 (5,8%)	3 (3,5%)	10 (15,2%)	4 (6,5%)	7 (10,8%)	8 (12,3%)	5 (7,6%)	0	0	1 (0,9)

* population en intention de traiter modifiée : population d'analyse du critère de jugement principal ; les données manquantes sont incluses.

** population per protocole : population d'analyse des critères secondaires.

*** l'item manque d'efficacité n'était pas renseigné dans l'étude 304 ; les critères de l'item « autres » n'étaient pas définis.

I

Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal

Une amélioration significativement supérieure du score total ADHD-RS-IV à court terme, versus placebo, a été démontrée dans les trois études pour toutes les doses de guanfacine (Tableau 3). Une réduction moyenne comprise entre 15 à 24 points selon les études, a été rapportée dans les groupes guanfacine entre l'inclusion et la fin d'étude, sur l'échelle ADHD-RS-IV ayant un score total de 54 points. Cette réduction moyenne dans le groupe placebo a été comprise entre 9 et 15 points.

Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires

Dans l'étude 304, une réduction plus importante du score moyen journalier sur l'échelle CPRS-R (évaluation pluriquotidienne des symptômes par les parents) a été retrouvée par rapport au placebo, pour toutes les doses de guanfacine, avec une réduction de 15 à 22 points en moyenne versus 8 points dans le groupe placebo, correspondant à des différences intergroupes de l'ordre de 7 à 11 points ($p < 0,05$). Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude 301 sur ce même critère, bien que ne faisant pas partie de l'analyse hiérarchisée.

Dans l'étude 316, le pourcentage de patients pour lesquels le clinicien a rapporté une amélioration significative (score CGI-I de 1 ou 2 sur 7) a été plus important dans le groupe guanfacine que dans le groupe placebo (67,9% versus 44,1% ; $p < 0,001$). Des résultats similaires ont été retrouvés dans les études 301 et 304 sur ce critère, considéré dans ces études comme exploratoire en l'absence d'analyse hiérarchisée : 43 à 56 % des patients des groupes guanfacine et 25 à 30 % des patients des groupes placebo ont été améliorés selon l'évaluation du clinicien.

De plus, l'évaluation par les parents du retentissement du TDAH selon l'échelle WFIRS-P a rapporté une amélioration dans le domaine de l'apprentissage et du fonctionnement scolaire pour le groupe guanfacine par rapport au groupe placebo (réduction de 0,6 points sur 3 versus 0,4 points respectivement, $p = 0,003$). Il en a été de même pour le domaine du fonctionnement familial évalué dans le WRISP (réduction de 0,6 points sur 3 versus 0,4 points respectivement, $p = 0,006$).

Les critères secondaires suivants n'ayant pas fait l'objet d'une analyse hiérarchisée dans les études 301 et 304 sont considérés comme exploratoires. Ces résultats suggèrent :

- une diminution des scores CTRS-R totaux (évaluation pluriquotidienne des symptômes par les enseignants dans l'étude 301 uniquement) de 12 à 19 points en moyenne pour les patients des groupes guanfacine en fin d'étude, stable dans la journée, et de 2 à 3 points dans les groupes placebo, sur un score maximal de 84 points ;
- une amélioration globale rapportée par les parents selon l'échelle PGA, pour 51 à 66 % des patients des groupes guanfacine, à l'exception du groupe guanfacine 2 mg de l'étude 304 (36 % des patients améliorés) ; le taux d'amélioration rapporté a été de 26 à 30 % dans les groupes placebo.

Tableau 3. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement

Critères de jugement	Etude 301				Etude 304					Etude 316		
	Placebo N=86	G 2mg N=87	G 3mg N=86	G 4mg N=86	Placebo N=66	G 1mg N=62	G 2mg N=65	G 3mg N=65	G 4mg N=66	Placebo N=111	G N=115	Atomoxétine N=112
Critère de jugement principal												
Score ADHD-RS-IV moy (ET)												
A l'inclusion	38,1 (9,3)	36,1 (10,0)	36,8 (8,7)	38,4 (9,2)	39,3 (8,9)	41,7 (7,8)	39,9 (8,7)	39,1 (9,2)	40,6 (8,6)	43,2 (5,6)	43,1 (5,5)	43,7 (5,9)
Fin d'étude	29,3 (14,9)	20,7 (13,5)	21,0 (13,9)	19,4 (11,9)	27,1 (15,02)	21,3 (12,8)	21,9 (14,1)	19,7 (12,5)	19,7 (11,0)	28,1 (14,1)	19,2 (11,9)	25,0 (13,0)
Variation moy. intragroupe	-8,9 (12,9)	-15,4 (12,8)	-15,8 (13,0)	-19,0 (13,7)	-12,2 (13,0)	-20,4 (14,0)	-18,0 (14,9)	-19,4 (14,6)	-20,9 (11,9)	-15,0 (13,1)	-23,9 (12,4)	-18,6 (11,9)
Diff moy. vs placebo	-	-7,4	-7,5	-10,0	-	-6,8	-5,4	-7,3	-7,9	-	-8,9	-3,8
IC 95 %	-	[-12,0;-2,8]	[-12,2;-2,9]	[-14,7;-5,3]	-	[-11,3;-2,2]	[-9,9;-0,9]	[-11,8;-2,8]	[-12,3;-3,4]	-	[-11,9;-5,8]	[-6,8;-0,7]
p	-	0,0006	0,0005	<0,0001	-	0,0041	0,0176	0,0016	0,0006	-	<0,001	0,017
Principal critère de jugement secondaire												
Score CGI-I												
N	78	84	82	81	63	57	63	60	63	111	112	112
Amélioration*, n (%)	20 (25,6)	47 (55,9)	41 (50,00)	45 (55,6)	19 (30,2)	31 (54,4)	27 (42,9)	33 (55,0)	35 (55,6)	49 (44,1)	76 (67,9)	63 (56,3)
Diff. vs. placebo, %	-	30,3	24,4	29,9		24,2	12,7	24,8	25,4		23,7	12,1
p		<0,0001	0,0016	0,0001		0,0074	0,1404	0,0055	0,0041		<0,001	0,024

* la définition de l'amélioration comprend les sous-items fortement améliorés et très améliorés du score CGI

8.1.1.2 Etude versus placebo chez les enfants âgés de 6 à 12 ans

► Méthodes de l'étude 314

L'objectif principal de cette étude randomisée, comparative, en double aveugle était d'évaluer l'efficacité d'une dose optimisée de guanfacine administrée une fois par jour le matin ou le soir par rapport au placebo uniquement chez les enfants de 6 à 12 ans ayant un TDAH.

Les enfants inclus étaient randomisés en trois groupes de traitement : guanfacine pris le matin, guanfacine pris le soir et placebo.

Après une phase de titration de 5 semaines, le traitement était maintenu pendant 3 semaines, avant sevrage.

Les critères de jugement étaient identiques à ceux des études précédemment décrites : variation du score ADHD-RS-IV, des scores CGI, CPRS-R et WFIRS-P notamment.

Pour cette étude, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 105 par groupe de traitement pour détecter une taille d'effet de 0,4 entre la guanfacine et le placebo, avec une puissance de 90 %, et un risque α (bilatéral) = 0,05. Le critère de jugement principal (variation du score ADHD-RS-IV sur les données groupées des patients traités par guanfacine versus placebo) a été analysé à l'aide d'une ANCOVA. Une procédure d'analyse hiérarchisée a été appliquée pour l'analyse de chaque groupe de guanfacine (selon le moment de prise) par rapport au placebo.

► Résultats de l'étude 314

Exposition au traitement

Au total, 340 enfants âgés de 6 à 12 ans ont été randomisés : 113 patients dans le groupe guanfacine matin, 114 patients dans le groupe guanfacine soir et 113 dans le groupe placebo. Les arrêts pour événements indésirables ont concerné 7 % des patients des groupes guanfacine et 1 % des patients du groupe placebo.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques des patients randomisés étaient similaires entre tous les groupes. La moyenne d'âge était de 9 ans ($\pm 1,8$). La majorité des patients était de sexe masculin (71 %).

La quasi-totalité des patients de l'étude avaient un TDAH de type mixte (96 %). La médiane de temps écoulé depuis le diagnostic variait de moins d'un an à deux ans, les extrêmes allant de 0 à 9 ans.

Plus de la moitié des patients avaient reçu un médicament psychoactif antérieurement, avec des disparités selon les groupes (47 % et 58 % des patients du groupe guanfacine matin et guanfacine soir respectivement et 46 % des patients du groupe placebo. Le chlorhydrate de méthylphénidate avait été utilisé chez 31 % des patients des groupes guanfacine et 22 % des patients du groupe placebo.

Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal

Une amélioration significativement supérieure versus placebo sur la variation du score total ADHD-RS-IV à court terme a été démontrée.

Une réduction moyenne de 20 points (sur les 54 points de l'échelle ADHD-RS-IV) a été rapportée dans les groupes guanfacine entre l'inclusion et la fin d'étude, versus 11 points dans le groupe placebo, correspondant à une différence de 9 points ($p < 0,001$).

Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires

En l'absence d'analyse hiérarchisée, les critères suivants sont considérés comme exploratoires :

- le pourcentage de patients pour lesquels le clinicien a rapporté une amélioration significative (score CGI-I de 1 ou 2 sur 7) a été de 66,7 % dans les groupes guanfacine et de 31,8 % dans le groupe placebo.

- la réduction du score moyen journalier sur l'échelle CPRS-R (évaluation pluriquotidienne des symptômes par les parents) a été de 22 points dans les groupes guanfacine et de 11 points dans le groupe placebo.

8.1.1.3 Etude versus placebo chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans

► Méthodes de l'étude 312

L'objectif principal de cette étude randomisée, comparative, en double aveugle était d'évaluer l'efficacité d'une dose optimisée de guanfacine par rapport au placebo uniquement chez les adolescents de 13 à 17 ans ayant un TDAH.

Les méthodes de l'étude 312 étaient identiques au schéma de l'étude 316 [voir Tableau 1, rubrique 8.1.1.1).

Pour cette étude, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 140 par groupe de traitement pour détecter une différence moyenne de 4 points entre la guanfacine et le placebo avec un écart-type de 10 points sur le score ADHD-RS-IV), avec une puissance de 90 %, et un risque α [bilatéral) = 0,05. Le critère de jugement principal [variation du score ADHD-RS-IV) a été analysé à l'aide d'un modèle mixte pour mesures répétées. Comme dans l'étude 316, la procédure d'analyse hiérarchisée a été appliquée pour les critères de jugement secondaires.

► Résultats de l'étude 312

Exposition au traitement

Au total, 314 patients âgés de 13 à 17 ans ont été randomisés : 157 patients dans le groupe placebo et 115 patients dans le groupe guanfacine. Les arrêts pour événements indésirables ont concerné 6 % des patients du groupe guanfacine et 2 % des patients du groupe placebo.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques des patients randomisés étaient similaires entre les groupes. La moyenne d'âge était de 14,5 ans ($\pm 1,4$). La majorité des patients était de sexe masculin (65 %). Plus de deux-tiers des patients avaient un TDAH de type mixte (68 %) et près d'un tiers avait une inattention prédominante (29 %). La médiane de temps écoulé depuis le diagnostic variait de 5 à 6 ans, les extrêmes allant de 0 à 15 ans.

Environ 75 % des patients avaient antérieurement reçu un traitement pharmacologique pour le TDAH (79 % dans le groupe placebo et 71 % dans le groupe guanfacine), qui était un psychostimulant dans la plupart des cas. Il s'agissait du méthylphénidate hydrochloride dans 48 % des cas.

Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal

Une amélioration significativement supérieure du score total ADHD-RS-IV à court terme, versus placebo a été démontrée.

Une réduction moyenne de 26 points (sur les 54 points de l'échelle ADHD-RS-IV) a été rapportée dans les groupes guanfacine entre l'inclusion et la fin d'étude, versus 20 points dans le groupe placebo, correspondant à une différence de 6 points ($p < 0,001$).

Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires

Le pourcentage de patients pour lesquels le clinicien a rapporté un score CGI-I de 1/7 ou 2/7 (aucun symptôme ou symptômes peu fréquents sans gêne significative) a été supérieur dans le groupe guanfacine par rapport au groupe placebo (50,6 % versus 36,1 % ; $p = 0,01$).

Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur l'évaluation WFIRS-P mesurée par les parents pour les domaines qui concernent les domaines de l'apprentissage, du fonctionnement scolaire et du fonctionnement familial.

8.1.2 Etude sur le maintien de l'efficacité chez les patients de 6 à 17 ans (étude 315)

L'étude 315 est une étude randomisée, comparative versus placebo, composée de deux premières phases d'instauration et d'entretien du traitement en ouvert, suivies de deux phases d'entretien et de sevrage en double aveugle.

L'objectif de l'étude 315 était d'évaluer le maintien de l'efficacité de la guanfacine chez les enfants et adolescents de 6 à 17 ans ayant un TDAH et qui étaient initialement répondeurs au traitement.

Les méthodes sont décrites ci-après.

8.1.2.1 Méthodes de l'étude 315

Tableau 4. Méthodes de l'étude 315

	Etude 315
Lieux et dates	26 aux Etats-Unis, 3 au Canada et 38 en Europe (Belgique, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Espagne, Suède, et Royaume-Uni). 2010-2013
Critères d'inclusion	- âge de 6 à 17 ans inclus - niveau intellectuel adapté à l'âge (considéré par l'investigateur) - pression artérielle dans le 95^e percentile selon l'âge, le sexe et la taille. - diagnostic d'un TDAH défini selon les critères du DSM-IV - score ADHD-RS-IV minimum de 32 - score CGI-S minimum de 4
Critères d'exclusion	- présence de comorbidités psychiatriques non contrôlées, courantes - poids < 25 kg - hypertension artérielle, orthostatique, prise de médicaments affectant la pression artérielle (à l'exception des traitements courant du TDAH) - antécédents personnels ou familiaux de maladies ou d'anomalies cardiaques ou cérébrovasculaires - crises convulsives, graves troubles de tic (dont syndrome de la Tourette) - glaucome - risque de suicide - troubles du sommeil
Déroulement de l'étude et groupes de traitement	Les patients ont d'abord tous été traités par guanfacine en ouvert pendant 13 semaines puis les répondeurs ont été randomisés en deux groupes (Schéma 1 :1) : - guanfacine [6-12 ans 1 à 4 mg/j et 13-17 ans 1 à 7mg/j) - placebo La randomisation était stratifiée selon l'âge et le pays.
Déroulement de l'étude	L'étude se décomposait en 4 phases : - <u>2 phases en ouvert : tous les patients étaient traités par guanfacine</u> • Phase d'optimisation de doses de 7 semaines (4 mg maximum chez les enfants de 6-12 ans et 7 mg maximum chez les adolescents de 13-17 ans) • Phase d'entretien de 6 semaines - <u>2 phases en double aveugle : les répondeurs ont été randomisés en deux groupes (schéma 1 :1) : guanfacine (6-12 ans 1 à 4 mg/j et 13-17 ans 1 à 7mg/j) ou placebo</u> • Phase d'entretien de 26 semaines • Phase de sevrage de 2 semaines
Critère de jugement principal	Taux d'échec au traitement (augmentation $\geq$ 50% du score total ADHD-RS-IV et augmentation $\geq$ 2 points du score CGI-S par rapport aux scores de la visite initiale de la phase en double-aveugle)
Parmi les critères de jugement secondaires	- Délai entre la visite initiale de la phase en double-aveugle et l'échec thérapeutique - Variation du score total de l'échelle ADHD-RS-IV - Variation du score CGI-I et CGI-S - Variation du score WFIRS-P
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Pour détecter une différence en termes de taux d'échec de 20 % (40 % dans le groupe guanfacine et 60 % dans le groupe placebo), avec une puissance de 90 %, et un risque α (bilatéral) = 0,05, 140 patients devaient être présents à la fin de la phase d'entretien en ouvert dans chacun des groupes.
Analyse statistique	- Analyse du critère principal par le test Cochrane-Mantel-Haenszel stratifié sur l'âge et le pays - Procédure d'analyse hiérarchisée pour les deux critères d'évaluation suivants ($\alpha=0,05$) : taux d'échec thérapeutique, délai entre la visite initiale de la phase en double-aveugle et l'échec thérapeutique - Méthode LOCF pour les données manquantes - Analyse de sensibilité du critère principal (échec thérapeutique lors de deux visites consécutives ou arrêt du traitement en cas d'échec, ou pour « manque d'efficacité »)
Etude de suivi	Possibilité d'inclusion dans l'étude de suivi 318

8.1.2.2 Résultats de l'étude 315

Exposition au traitement

Au total, 528 patients ont été inclus et traités par guanfacine dans la première phase en ouvert de l'étude 315, phase d'optimisation du traitement suivi d'une phase d'entretien de 6 semaines. Les arrêts pour événements indésirables dans cette phase en ouvert ont concerné 8 % des patients.

A l'issue de cette phase, 316 patients considérés comme répondeurs ont été inclus dans la seconde phase de l'étude, en double aveugle, et randomisés en deux groupes : 159 patients dans le groupe placebo et 157 dans le groupe guanfacine. Les arrêts pour événements indésirables dans cette phase en double aveugle ont concerné 2 % des patients des groupes guanfacine et 1 % des patients du groupe placebo.

Caractéristiques des patients dans la phase en double aveugle

Les caractéristiques démographiques des patients randomisés étaient similaires entre les groupes et à la population incluse initialement dans la phase en ouvert. La moyenne d'âge était de 11 ans ($\pm 1,7$). La majorité des patients était de sexe masculin (74 %).

La majorité des patients de l'étude avaient un TDAH de type mixte (84 %). La médiane de temps écoulé depuis le diagnostic était de six ans, les extrêmes allant de 0 à 15 ans.

Environ 71 % des patients avaient antérieurement reçu un psychostimulant. Il s'agissait du méthylphénidate hydrochloride ou méthylphénidate dans 55 % des cas.

Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal

Le taux d'échec au traitement, défini comme une augmentation $\geq 50\%$ du score total ADHD-RS-IV et une augmentation ≥ 2 points du score CGI-S à 26 semaines, a été moins élevé dans le groupe guanfacine que dans le groupe placebo (49,3 % versus 64,9 % respectivement ; $p=0,006$).

Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires

Le délai de survenue de l'échec thérapeutique a été plus long dans le groupe guanfacine que dans le groupe placebo ($p=0,003$). La médiane de survenue de l'échec thérapeutique a été de 218 jours dans le groupe guanfacine et de 56 jours dans le groupe placebo.

En l'absence d'analyse hiérarchisée, les critères suivants sont considérés comme exploratoires.

Durant la phase d'entretien de 26 semaines en double aveugle, le score moyen ADHD-RS-IV a augmenté de 14 points dans le groupe placebo et de 20 points dans le groupe guanfacine (sur les 54 points de l'échelle ADHD-RS-IV).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des scores CGI-S de 1 à 2 (aucun symptôme ou symptômes peu fréquents sans gêne significative) a été de 50 % dans le groupe guanfacine et de 32,4 % dans le groupe placebo.

L'évaluation par les parents selon l'échelle WFIRS-P a rapporté une augmentation du score global de 0,2 points sur 3 dans chaque groupe.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques (source : EPAR)

Au total, 2 411 patients, dont 71 % étaient âgés de 6 à 12 ans, ont reçu au moins une dose de guanfacine dans 17 études cliniques. La durée d'exposition médiane était de 70 jours. Environ 61 % des patients ont été exposés à des doses élevées ($> 0,09$ mg/kg) sur une durée médiane de 35 jours.

8.2.1.1 Analyse groupée des données de tolérance

Les résultats d'une analyse groupée des données issues des études randomisées 206, 301, 304, 307, 312, 314, 315 et 316 ont montré un pourcentage de patients ayant arrêté le traitement de

30,0 % dans le groupe guanfacine et de 37 % dans le groupe placebo. Le motif d'arrêt le plus fréquent a été la survenue d'événements indésirables : 8,2% dans le groupe guanfacine; 1,8 % dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable pendant le traitement a été de 64 % dans le groupe placebo et de 85 % dans le groupe guanfacine. La description de ces événements indésirables est présentée dans le tableau 5. Aucun événement indésirable n'a entraîné de décès.

La majorité des événements indésirables était de sévérité légère à modérée (90 %).

Tableau 5. Survenue d'événements indésirables selon l'analyse groupée des données.

Evénements indésirables	Placebo N = 973			Guanfacine N = 2 411			Atomoxétine N = 112		
	Nb patients	%	Nb d'EIs	Nb patients	%	Nb d'EIs	Nb patients	%	Nb d'EIs
EI de tout type	620	63,7	1820	2046	84,9	10659	76	67,9	424
EI grave	17	1,7	27	213	8,8	309	2	1,8	2
EI lié au traitement	357	36,7	740	1765	73,2	5958	62	55,4	278
EI entraînant l'arrêt d'étude	13	1,3	22	261	10,8	325	5	4,5	5

Les événements indésirables survenus au cours du traitement avec une fréquence supérieure à 5 % sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6. Nature des événements indésirables fréquents (>5 %) selon l'analyse groupée des données.

Evénements indésirables	Placebo N = 973			Guanfacine N = 2 411			Atomoxétine N = 112		
	N	%	EI	N	%	EI	N	%	EI
Somnolence	97	10,0	108	979	40,6	1589	20	17,9	32
Céphalée	159	16,3	220	660	27,4	1145	22	19,6	36
Fatigue	57	5,9	63	437	18,1	628	24	23,4	32
Douleur abdominale haute	47	4,8	51	289	12,0	377	2	1,8	3
Sédation	19	2,0	25	245	10,2	323	2	1,8	2
Etourdissement	48	4,9	51	222	9,2	279	17	15,2	24
Infection des voies respiratoires supérieures	58	6,0	61	195	8,1	247	2	1,8	2
Irritabilité	37	3,5	35	183	7,6	217	4	3,6	4
Nausée	52	5,3	60	182	7,5	215	30	26,8	54
Perte de l'appétit	52	5,3	66	175	7,3	198	31	27,7	44
Rhinopharyngite	46	4,7	50	164	6,8	216	3	2,7	3
Insomnie	37	3,8	38	155	6,4	186	8	7,1	10
Vomissement	43	4,4	49	144	6,0	166	18	16,1	29
Diarrhée	46	4,7	54	130	5,4	168	2	1,8	3
Pyrexie	25	2,6	25	127	5,3	147	3	2,7	4
Toux	39	4,0	42	121	5,0	141	4	3,6	4
Douleur abdominale	31	3,2	46	89	3,7	119	19	17,0	31
Anxiété	12	1,2	19	42	1,7	51	7	6,3	18

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés et considérés comme reliés à la guanfacine ont été :

- somnolence (guanfacine : 39,4% ; placebo : 9,7% ; atomoxétine : 16,1%).
- sédation (guanfacine : 10,0% ; placebo : 1,8% ; atomoxétine : 1,8%).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés et ayant entraîné un arrêt d'étude ont été des troubles neuropsychiatriques, en particulier la somnolence (guanfacine : 2,5 % ; placebo : 0 % ; atomoxétine : 1,8 %) et pour les doses les plus élevées de guanfacine. Il est à noter que dans les études à court terme, la survenue d'une sédation a entraîné l'arrêt de l'étude chez 11,8% des patients.

Les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été une syncope, survenue chez 16 patients traités par guanfacine (0,7 %) et aucun dans les autres groupes. L'hypotension, dont l'hypotension orthostatique, a été rapportée chez 5,7% des patients du groupe guanfacine (placebo : 0,7% ; atomoxétine : 0,9%) dont 4 patients pour lesquels l'hypotension étaient évaluée comme sévère (aucune dans les groupes placebo et atomoxétine).

8.2.1.2 Données issues des études de suivi

Dans les études de suivi (303, 305, et 318¹³), 643 patients ont reçu au moins une dose de guanfacine sur une durée médiane de 150 jours. Environ 60 % ont été exposés à des doses élevées (> 0,09 mg/kg) sur une durée médiane de 85 jours.

Un total de 62 % des patients a arrêté les études de suivi d'une durée de 2 ans.

Les arrêts prématurés liés aux événements indésirables sont survenus chez 12,9 % des patients inclus dans ces études.

Parmi les événements indésirables graves, la syncope est survenue chez 7 patients

8.2.1.3 Événements indésirables d'intérêt particulier

Risque de dépendance, sevrage, et rebond :

Aucune étude préclinique évaluant le potentiel d'abus n'a été réalisée. Ont été rapportés 2 cas d'abus ou de mésusages pendant le programme d'étude et 5 cas pendant la surveillance post-commercialisation.

Dans une étude de sevrage à long terme, un arrêt de guanfacine a été associé à une augmentation de la pression artérielle systolique de 3,2 ($\pm$ 8,69) mmHg et de 1,2 ($\pm$ 8,56) mmHg de la pression artérielle diastolique.

Effets cognitifs

Devant l'incidence élevée d'événements hypnotiques et de somnolence décrits précédemment, le CHMP a demandé au laboratoire de réaliser une PASS (Post-authorisation safety study) pour évaluer le développement cognitif à long terme chez les patients atteints de TDAH et traités avec guanfacine.

Effets cardiaques

Les effets cardiaques observés ou rapportés ont été : une réduction de la pression artérielle, un ralentissement du pouls dépendant de la dose et une augmentation de l'intervalle QT.

Un total de 213 patients traités par la guanfacine (soit 10,8%) ont eu un épisode de bradycardie $\leq$ 50 bpm (placebo : 0,8% ; atomoxétine : 1,0%).

Après correction par la formule de Fridericia, un total de 5 patients a eu des prolongations de l'intervalle QT $\geq$ 60 ms.

¹³ Les patients inclus dans les études précédemment décrites avaient la possibilité d'entrer dans des études de suivi :

- l'étude 303 (pour les patients inclus dans l'étude 301) ;
- l'étude 305 (pour les patients inclus dans les études 205 et 304) ;
- l'étude 318 (pour les patients inclus dans les études 315 et 316).

Augmentation de l'IMC

L'indice de masse corporelle (IMC) moyen a augmenté au cours des études à long terme en passant de 20,0 à 21,8 à 24 mois pour les patients ayant suivi l'étude de 24 mois (tous les groupes de traitement et quelle que soit la dose, n = 60). Cette augmentation reflétait un percentile IMC moyen de 52,3% à l'inclusion et de 62,4% à 24 mois par rapport à la population en âge appariés.

L'IMC était un facteur prédictif de problèmes de santé liés au poids chez les enfants et les adolescents. Son augmentation de 2,2 points au cours de la période de 2 ans de traitement était préoccupante.

8.2.2 Données issues des PSUR et plan de gestion des risques

Le laboratoire a fourni des données de tolérance provenant des PSUR couvrant la période du 2 septembre 2009 au 17 mars 2016.

Les événements indésirables rapportés post-commercialisation ont abouti à l'actualisation du plan de gestion des risques qui identifie les risques présentés dans le tableau 7.

Tableau 7. Plan de gestion des risques (version actualisée).

Risques importants	• Bradycardie • Syncope • Hypotension / Diminution de la tension artérielle • Augmentation de la pression artérielle après l'arrêt du traitement • Sédation • Prise de poids
Risques potentiels importants	• Valvulopathie cardiaque • Prolongation du QT • Utilisation hors AMM • Trouble de la glycémie
Informations manquantes	• Utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes • Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique • Sécurité à long terme (en particulier les effets sur les fonctions cognitives mais également les effets sur la croissance et la maturation sexuelle) • Interactions médicamenteuses

08.3 Résumé & discussion

Dans le cadre de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni les données de six études de phase III comparatives versus placebo ayant inclus des patients de 6 à 17 ans, parmi lesquelles cinq ont évalué l'efficacité de la guanfacine à court terme et une a évalué le maintien de l'efficacité.

Parmi les cinq études ayant évalué l'efficacité de la guanfacine à court terme, deux ont inclus respectivement des patients de 6 à 12 ans et de 13 à 17 ans. La durée du traitement était comprise entre 8 et 13 semaines, incluant une phase de titration pouvant aller jusqu'à 7 semaines. Le pourcentage de patients antérieurement traités par méthylphénidate hydrochloride allait de 16 à 59 % selon les études.

Dans ces cinq études, la réduction du score ADHD-RS-IV (critère de jugement principal) a été supérieure dans les groupes guanfacine et quelle que soit la dose, versus placebo. La réduction moyenne sur l'échelle ADHD-RS-IV a été comprise entre 15 et 26 points dans le groupe guanfacine, sur un score total de 54 points, et entre 6 et 15 points dans le groupe placebo.

Une étude d'une durée de 51 semaines a évalué le maintien de l'efficacité de la guanfacine : les patients étaient initialement tous traités par guanfacine en ouvert avant d'être randomisés pour recevoir soit de la guanfacine soit un placebo en double aveugle pendant 26 semaines. Le taux d'échec au traitement, défini comme une augmentation $\geq 50\%$ du score total ADHD-RS-IV et une

augmentation ≥ 2 points du score CGI-S à la fin de la phase en double aveugle, a été moins élevé dans le groupe guanfacine par rapport au groupe placebo (49,3 % versus 64,9 % respectivement ; $p=0,006$).

Le profil de tolérance de la guanfacine est caractérisé par des effets indésirables tels que : hypotension orthostatique, bradycardie, somnolence, fatigue et céphalée. Ces effets secondaires sont fréquents. Après l'arrêt du traitement, notamment après un arrêt brutal, le rebond hypertensif et la tachycardie sont des événements qui peuvent survenir. Les effets à long terme sur le développement cognitif ne sont pas connus.

Remarques :

La demande d'inscription d'INTUNIV repose sur des études cliniques qui ne comprennent qu'un nombre limité de patients antérieurement traités par méthylphénidate.

Parmi ces patients, les motifs d'instauration de la guanfacine, qui devraient être l'inefficacité d'un traitement bien conduit par méthylphénidate en association à des mesures psychosociales, ou l'intolérance au méthylphénidate, ne sont pas connus.

La contre-indication à un traitement par méthylphénidate, voire par d'autres psychostimulants non disponibles en France, qui est une autre condition de l'AMM, n'est pas non plus connue pour les patients n'ayant pas reçu de traitement pharmacologique antérieurement à l'inclusion dans ces études.

En effet, ces conditions ne faisaient pas partie des critères d'inclusion. Les données disponibles ne permettent donc pas de connaître l'efficacité d'INTUNIV dans les conditions de l'AMM c'est-à-dire en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications aux psychostimulants, et notamment au méthylphénidate. Il est d'ailleurs notable que les contre-indications au méthylphénidate, notamment cardiovasculaires et psychiatriques, étaient des critères de non inclusion.

Par ailleurs, et selon avis d'expert, ces conditions de l'AMM impliquent qu'un traitement par INTUNIV concernerait une proportion plus importante de patients antérieurement traités par méthylphénidate que celles des études fournies. Ainsi, la transposabilité de ces résultats en vie réelle ne peut être assurée.

En termes d'efficacité, dans les conditions propres à l'étude, il est notable que l'efficacité de la guanfacine, évaluée via l'échelle ADHD-RS-IV, est modeste à court terme, comparativement au placebo. Un critère de jugement principal basé sur les variations du retentissement fonctionnel (scolaire, social, familial) à court, moyen ou long terme aurait été plus pertinent.

Enfin, l'utilisation d'INTUNIV est associée à un profil de tolérance préoccupant avec notamment des effets indésirables neuropsychiatriques et cardiovasculaires à court terme et des effets à long terme inconnus. Une incertitude demeure en termes de tolérance chez les patients ayant déjà des antécédents ou comorbidités cardiovasculaires ou psychiatriques, qui sont des contre-indications au méthylphénidate, ce d'autant que des effets indésirables d'ordre cardiovasculaire ou psychiatrique sont survenus à court ou moyen terme chez les patients inclus dans les études fournies et n'ayant pas ce type d'antécédents ou de comorbidités.

Compte tenu :

- des résultats d'efficacité modestes à court terme versus placebo,
- de l'incertitude de l'efficacité dans l'indication précise de l'AMM,
- du profil de tolérance préoccupant de la guanfacine avec notamment des effets indésirables neuropsychiatriques et cardiovasculaires à court terme et des effets à long terme inconnus,

il n'est pas attendu d'impact d'INTUNIV sur la morbi-mortalité.

De plus, l'impact sur la qualité de vie n'a pas été mesuré.

En conséquence, INTUNIV n'apporte pas de réponse au besoin médical non couvert identifié.

08.4 Programme d'études

Une étude comparative de la tolérance à long terme (SHP503-401), évaluant en particulier les effets sur les fonctions neurocognitives est prévue dans le cadre de l'AMM. Le rapport final est attendu pour le 31 janvier 2022.

La Commission sera attentive aux résultats de cette étude.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant et l'adolescent comprend deux cadres thérapeutiques : la prise en charge des symptômes du TDAH et la prise en charge des comorbidités (rééducations spécifiques, intervention auprès de l'école, etc...)⁵.

Cette prise en charge est multimodale et combine plusieurs types de thérapies en fonction du patient. Elle comprend en premier lieu des mesures psychologiques, éducatives et sociales qui, si elles s'avèrent réellement insuffisantes, peuvent être associées, en deuxième ligne, à un traitement pharmacologique à base de méthylphénidate chez les enfants âgés de 6 ans et plus ou les adolescents. En cas de recours à un traitement par méthylphénidate, la stratégie de prise en charge globale doit être poursuivie³.

Compte tenu de la quantité d'effet modeste versus placebo et de son profil de tolérance préoccupant à court terme et inconnu à long terme, les spécialités INTUNIV ne peuvent être prescrites qu'en dernier recours, uniquement en cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit par méthylphénidate en association à des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

En particulier, une surveillance continue de la survenue d'effets indésirables tels que somnolence, sédation, hypotension artérielle, bradycardie, prise de poids et idées suicidaires doit être effectuée durant la titration, ainsi que lors de la poursuite du traitement. Une incertitude demeure en termes de tolérance chez les patients ayant déjà des antécédents ou comorbidités cardiovasculaires ou psychiatriques, qui sont des contre-indications au méthylphénidate, ce d'autant que des effets indésirables d'ordre cardiovasculaire ou psychiatrique sont survenus à court ou moyen terme chez les patients inclus dans les études fournies et n'ayant pas ce type d'antécédents ou de comorbidités.

Par ailleurs, il conviendra d'évaluer régulièrement l'utilité du traitement au long cours en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci.

Pour minimiser le risque d'augmentation de la pression artérielle après l'arrêt du traitement, la dose quotidienne totale d'INTUNIV doit être diminuée progressivement par paliers de 1 mg au maximum tous les 3 à 7 jours. La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées lors d'une réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement.

En l'absence de données disponibles, INTUNIV n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les jeunes filles et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. De plus, le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme doit être pris en compte, considérant l'excrétion de la guanfacine et de ses métabolites dans le lait mise en évidence.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) peut entraîner une altération importante des relations interpersonnelles et de l'intégration scolaire et donc de la qualité de vie du patient et de son entourage.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

► Lorsque les spécialités à base de méthylphénidate ne sont pas adaptées, n'ont pas été tolérées et/ou efficaces, il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse. Néanmoins, la poursuite des mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales est recommandée.

► La prise en charge du TDAH est globale. Elle comprend en premier lieu des mesures psychologiques, éducatives et sociales qui si elles s'avèrent réellement insuffisantes peuvent être associées, en deuxième intention, à du méthylphénidate. Compte tenu de la quantité d'effet modeste versus placebo et de son profil de tolérance préoccupant avec notamment des effets indésirables neuropsychiatriques et cardiovasculaires à court terme et inconnu à long terme, les spécialités INTUNIV ne peuvent être prescrites qu'en dernier recours, uniquement en cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit par méthylphénidate en association à des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la pathologie,
- sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical non couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié (résultats d'efficacité modestes versus placebo, incertitude de l'efficacité dans l'indication de l'AMM, nombreux effets secondaires à court terme et mal connus à long terme),
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,

INTUNIV n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par INTUNIV est faible dans la prise en charge du TDAH sévère chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans en cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit par méthylphénidate en association à des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données issues des études cliniques ayant montré pour la guanfacine par rapport au placebo :
 - une quantité d'effet modeste, évaluée à court terme à partir d'une échelle symptomatologique de pertinence clinique limitée et sur une population non strictement superposable à celle de l'AMM,
 - un profil de tolérance préoccupant avec notamment des effets indésirables neuropsychiatriques et cardiovasculaires à court terme,
 - l'absence de mesure de l'impact sur la qualité de vie,

- et l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance à long terme, la Commission considère qu'INTUNIV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du TDAH sévère chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans en cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit par méthylphénidate en association à des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier.

010.3 Population cible

La population cible d'INTUNIV correspond aux patients de 6 à 17 ans ayant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité qualifié de sévère, c'est-à-dire pour lesquels les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, et chez lesquels le méthylphénidate est contre-indiqué, n'a pas été toléré et/ou est inefficace.

La prévalence mondiale du TDAH chez les enfants a été estimée à 5,29 % (IC_{95%} [5,01–5,56]) par une synthèse quantitative des études publiées^{1,2}. Une grande variabilité existe en fonction des critères diagnostiques (ICD-10, DSM-III ou IV...), la méthodologie des études, l'âge des patients et l'évaluateur (parent, enseignant...), entre autres facteurs.

Une enquête téléphonique basée sur les critères du DSM-IV-TR¹⁴ a été réalisée en 2008 en France, auprès d'environ 1000 foyers comprenant un enfant de 6 à 12 ans. Cette étude a retrouvé un taux de prévalence de TDAH de 3,5 % chez les enfants de 6 ans à 12 ans. Bien que la méthodologie ne soit pas optimale, les résultats sont cohérents avec les données de la littérature internationale. Elles ne tiennent cependant pas compte de la sévérité du trouble, variable, permettant d'estimer l'éligibilité au traitement pharmacologique.

En France, sur la base des études épidémiologiques utilisant la classification CIM-10, la prévalence des formes les plus sévères de TDAH, retenue par les experts (expertise collective INSERM), serait de l'ordre de 2% pour la période d'âge scolaire. Malgré la relative ancienneté de ces données, les analyses par méta-régression montrent que la prévalence du TDAH ne semble pas avoir varié avec le temps. Cette estimation est la seule à tenir compte de la sévérité du trouble.

Selon les statistiques de l'INSEE en janvier 2016, la population des enfants de 6 à 17 ans est de l'ordre de 10 012 382.

De ce fait, le nombre d'enfants souffrant de TDAH sévère en France serait au maximum de 200 300. Ce chiffre ne tient pas compte de la régression progressive des troubles à l'adolescence.

Le pourcentage de ces patients chez qui une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante et donc éligible à un traitement pharmacologique est difficilement estimable. Le traitement pharmacologique de première ligne utilisé en France est le méthylphénidate.

D'après avis d'experts, le pourcentage de patients pour lesquels le méthylphénidate est contre-indiqué, n'a pas été toléré et/ou est inefficace serait de 5 à 10 %.

Ainsi, la population cible d'INTUNIV est estimée à un maximum de 20 000 patients.

¹⁴ Lecendreux M et al. A 4-year follow-up of attention-deficit/hyperactivity disorder in a population sample. J Clin Psychiatry. 2015 ; 76:712-9.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prise en charge du TDAH sévère chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans en cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit par méthylphénidate en association à des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

► **Conditionnements :**

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.