



Programme commun d'évaluation
des médicaments
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Juillet 2015

Médicament	Comprimés de chlorhydrate de guanfacine à libération prolongée (Intuniv XR)
Indication	Monothérapie du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) chez les enfants de 6 à 12 ans. Traitement d'appoint aux psychostimulants contre le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) chez les enfants de 6 à 12 ans dont la réponse aux psychostimulants est sous-optimale.
Demande d'inscription	Monothérapie chez les enfants de 6 à 12 ans atteints du TDAH quand les symptômes sont mal maîtrisés par le méthylphénidate et une amphétamine ou quand ces médicaments sont contraindiqués ou déconseillés, et traitement d'appoint aux psychostimulants contre le TDAH chez les enfants de 6 à 12 ans dont la réponse aux psychostimulants est sous-optimale.
Fabricant(s)	Shire Canada inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

Le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) est le trouble du comportement le plus souvent diagnostiqué chez les enfants. L'hyperactivité, l'impulsivité et l'inattention sont les symptômes de base du TDAH. Ces symptômes ont un effet négatif sur le fonctionnement cognitif, scolaire, comportemental, émotionnel et social des enfants. La prévalence mondiale du TDAH chez les enfants va de 2 à 18 % et la prévalence chez les enfants d'âge scolaire serait d'entre 8 et 10 %. La prévalence du TDAH augmente avec l'âge et environ deux tiers des enfants atteints du TDAH reçoivent une pharmacothérapie. On signale que 87 % des enfants atteints du TDAH présentent au moins un trouble concomitant. Le traitement du TDAH comprend les interventions comportementales, la médication, les interventions en milieu scolaire, les programmes de formation et d'éducation des parents et les interventions psychologiques. Chez la plupart des enfants d'âge scolaire et des adolescents qui présentent un déficit modéré ou grave, on recommande d'associer la médication aux interventions comportementales et psychologiques. On préconise l'utilisation des préparations à action prolongée des psychostimulants ou des non-psychostimulants en première intention et des préparations à courte durée d'action ou à action intermédiaire en deuxième intention.

Le chlorhydrate de guanfacine est un agoniste sélectif des récepteurs α_{2A} -adrénergiques. La guanfacine à libération prolongée (GXR; marque : Intuniv XR) est indiquée en monothérapie ou comme traitement d'appoint aux psychostimulants pour le traitement du TDAH chez les enfants de 6 à 12 ans dont la réponse aux psychostimulants est sous-optimale. La dose quotidienne maximale de la GXR est de 4 mg.

Indication faisant l'objet de l'examen
Monothérapie du TDAH chez les enfants de 6 à 12 ans et traitement d'appoint aux psychostimulants contre le TDAH chez les enfants de 6 à 12 ans dont la réponse aux psychostimulants est sous-optimale.
Critères d'inscription aux listes de médicaments demandés par le commanditaire
Monothérapie chez les enfants de 6 à 12 ans atteints du TDAH quand les symptômes sont mal maîtrisés par le méthylphénidate et une amphétamine ou quand ces médicaments sont contraindiqués ou déconseillés, et traitement d'appoint aux psychostimulants contre le TDAH chez les enfants de 6 à 12 ans dont la réponse aux psychostimulants est sous-optimale.

L'objectif du présent examen était de comparer les avantages et effets néfastes cliniques de la GXR à ceux d'autres traitements actifs et d'un placebo chez les enfants de 6 à 12 ans atteints de TDAH.

Résultats et interprétation

Études retenues

Le présent examen a porté sur sept essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) de phase III, à double insu, en groupes parallèles et contrôlés par placebo menés auprès d'enfants atteints du TDAH. Un de ces essais comportait aussi un groupe de patients randomisés pour recevoir l'atomoxétine (ATX). Entre 182 et 461 patients ont été inscrits à ces essais. La GXR a été administrée seule dans six essais (l'ATX était un comparateur pour un de ces essais, mais la GXR n'a pas été comparée directement à l'ATX dans cet essai) et en association à un psychostimulant dans un essai. Un essai de phase II répondait aussi aux critères d'inclusion de l'examen. Tous les essais ont porté sur la prise quotidienne unique des

comprimés de GXR (1 à 4 mg). Un essai a évalué l'efficacité et l'innocuité de la GXR pendant six mois, tandis que les autres ont examiné les effets de la GXR à court terme (de 6,5 à 10 semaines). Le principal critère d'évaluation de la plupart des essais était la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du score total de l'échelle ADHD-RS-IV (*ADHD Rating Scale-IV*).

Les méthodes employées pour randomiser les patients et assurer l'insu semblent convenables. Selon l'expert clinicien consulté pour le présent examen, les études ont été menées auprès d'enfants semblables à certains des enfants atteints du TDAH qui sont traités dans les cliniques canadiennes. Cet expert a toutefois fait remarquer que les enfants atteints du TDAH, en particulier ceux traités dans les hôpitaux de soins tertiaires, présentent de nombreux troubles concomitants et que ces enfants étaient mal représentés dans les essais. En effet, un des critères d'exclusion de tous les essais était la présence de troubles psychiatriques concomitants, maîtrisés ou non.

Les principales limites des données probantes étaient les suivantes : absence de comparaisons directes entre la GXR et d'autres traitements actifs, courte durée des essais, taux élevés de retrait des essais et exclusion des patients atteints de troubles concomitants.

Efficacité

Par rapport au placebo, la GXR (1 à 4 mg une fois par jour) a en général davantage atténué les symptômes du TDAH et amélioré le fonctionnement. Dans les essais sur la monothérapie, les différences moyennes entre la GXR (1 à 4 mg une fois par jour) et le placebo pour ce qui est de la variation moyenne du score total de l'échelle ADHD-RS du début de l'essai à la fin de la période de traitement d'entretien ont été de -5,4 à -12,3 points (Tableau 1). Toutes les différences par rapport au placebo étaient statistiquement significatives. Selon certains auteurs, la différence minimale cliniquement importante (DMCI) pour ce qui est du score total de l'échelle ADHD-RS est d'entre 5,2 et 7,7 points pour les comparaisons entre traitements. Si cette DMCI est exacte, il semble que les différences entre la GXR et le placebo observées dans les essais retenus sur la monothérapie soient dans la plupart des cas cliniquement significatives. Dans l'essai sur le traitement d'appoint, la différence moyenne entre la GXR et le placebo pour ce qui est de la variation du score total de l'échelle ADHD-RS entre le début et la fin de l'essai a été d'environ -5 points.

Chez les enfants de 6 à 12 ans, les résultats des analyses de sous-groupes formés en fonction de l'âge ont été conformes à ceux obtenus dans l'ensemble de la population, mais les essais n'avaient pas la puissance voulue pour faire ressortir des différences statistiquement significatives dans les sous-groupes. Les résultats du présent examen correspondent à ceux d'un autre examen de la classe de médicaments ayant méthodiquement évalué les avantages et les risques des médicaments contre le TDAH. Les données probantes des essais de courte durée ont aussi démontré que la GXR était supérieure au placebo, et de façon statistiquement significative, pour ce qui est des critères d'évaluation suivants : score du questionnaire CTRS-R (*Conners' Teacher Rating Scale-Revised*), score du questionnaire CPRS-R (*Conners' Parent Rating Scale-Revised*) et score de l'échelle CGI (*Clinical Global Impression*). On a évalué la qualité de vie liée à la santé (QVLS) au moyen de divers instruments et seuls certains d'entre eux ont mis en évidence des améliorations statistiquement significatives de la QVLS. Bien qu'il y ait de nombreuses échelles d'évaluation (CPRS/CTRS, CGI, *Weiss Functional Impairment Rating Scale* [WFIRS] et *Child Health Questionnaire* [CHQ]), comme il n'y a pas de DMCI validée pour la variation du score de ces échelles, l'importance clinique des différences observées entre la GXR et le placebo demeure incertaine.

[REDACTED]

[REDACTED]

Effets néfastes

Davantage de patients traités par la GXR que de patients du groupe placebo ont présenté des événements indésirables (EI). Les taux d’EI ont été de 61,5 % à 88,4 % dans les groupes traités par la GXR et de 48,1 % à 75,1 % dans le groupe placebo. Les EI les plus souvent signalés dans les groupes traités par la GXR — tant au cours des essais sur la monothérapie que de ceux sur le traitement d’appoint — ont été la somnolence, les maux de tête, la sédation et la fatigue. Outre ces EI, la monographie de produit de la GXR mentionne aussi que la prise de GXR est associée à des réductions de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Il y a eu peu d’EI graves au cours des essais retenus. L’hypotension et les EI cardiovasculaires — que le protocole du présent examen avait au préalable désigné comme des EI présentant un intérêt particulier — ont rarement été signalés au cours des essais retenus. Il y a eu davantage de retraits des essais en raison des EI chez les patients traités par la GXR que chez ceux recevant le placebo (2,7 % à 23,3 % dans les groupes traités par la GXR et 0 % à 7,6 % dans le groupe placebo).

Dans l’essai comportant un groupe témoin recevant un traitement actif, l’incidence d’EI particuliers a été semblable chez les patients traités par la GXR et chez ceux traités par l’ATX, sauf la somnolence, dont l’incidence a été plus élevée chez les patients traités par la GXR.

La comparaison indirecte effectuée par le fabricant entre la monothérapie par la GXR et celle par l’ATX a fait ressortir des différences statistiquement significatives en faveur de la GXR pour ce qui est de la variation moyenne des scores de l’échelle ADHD-RS à la fin de l’essai. Comme tous les résultats des analyses n’étaient pas présentés, on n’a pu procéder à une analyse exhaustive des méthodes.

[REDACTED]

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Contexte

L'examen de la GXR porte sur la monothérapie et sur le traitement d'appoint aux psychostimulants pour le traitement du TDAH chez les enfants de 6 à 12 ans. La dose recommandée est de 0,05 à 0,012 mg/kg par voie orale une fois par jour, tant pour la monothérapie que pour le traitement d'appoint. Le coût de la GXR est de █████\$ par comprimé.

Résumé de l'analyse économique

Le fabricant a effectué deux analyses coût-efficacité (une sur la monothérapie et l'autre sur le traitement d'appoint) fondées sur des modèles de Markov semblables¹.

a) Monothérapie

Le fabricant a effectué une analyse coût-utilité comparant la GXR à l'ATX pendant un horizon d'un an de la perspective d'un payeur. Il a aussi effectué une analyse comparant la GXR à un traitement non pharmacologique et à un placebo. Le modèle de Markov, dont les cycles étaient d'une semaine, comprenait les états de santé suivants : réponse (au traitement du TDAH), pas de réponse et abandon du traitement. Le fabricant a utilisé une comparaison indirecte ajustée par appariement (*matching-adjusted indirect comparison*) (CIAA) pour estimer l'efficacité relative (on a depuis obtenu les données d'un essai ayant comparé directement la GXR à l'ATX [SPD503-316]). Pour la CIAA, il a utilisé les données à l'échelle des patients provenant des essais sur la GXR (études SPD503-301 et 304 et données sommaires de l'essai sur l'ATX) pour tenir compte des différences entre les essais pour ce qui est des caractéristiques initiales. L'efficacité a été déterminée par calcul de la variation moyenne des scores totaux de l'échelle ADHD-RS entre le début et la fin des essais. On a prédit la réponse au traitement au moyen d'un modèle de régression selon la variation du score total de l'échelle ADHD-RS, car le taux de réponse au traitement n'était pas un des critères d'évaluation de l'essai sur l'ATX retenu pour la CIAA. À chaque cycle de Markov, les patients pouvaient passer de l'état de santé « pas de réponse » à l'état de santé « réponse ». On a estimé la probabilité de transition pendant la période de réglage de la dose pour la GXR et l'ATX à partir du modèle de régression. Après la fin de la période de réglage de la dose, le taux de transition était présumé constant et a été estimé pour chacun des médicaments selon le taux pendant deux ans observé au cours des essais ouverts de longue durée sur ces médicaments.

On a supposé que des EI survenaient au début du traitement et persistaient pendant toute la période de réglage de la dose. Les taux d'EI étaient fondés sur ceux observés au cours des essais cliniques clés, mais le modèle ne tenait compte que des EI dont le taux était de plus de 5 %. Pour le traitement non pharmacologique, les paramètres cliniques, tels que le score initial de l'échelle ADHD-RS, le taux de réponse et le taux d'abandon du traitement, étaient ceux obtenus dans le groupe placebo. La qualité de vie associée aux états de santé « réponse » et « pas de réponse » était fondée sur une étude menée au Royaume-Uni auprès d'enfants atteints du TDAH, pour laquelle les parents des patients avaient rempli le questionnaire européen sur la qualité de vie liée à la santé en cinq dimensions (affiche de conférence, aucun autre détail disponible). On a estimé les coefficients de désutilité associés aux EI à partir de la littérature. Le fabricant a estimé le coût des médicaments à partir du prix courant et de la dose moyenne pondérée. Les coûts de l'utilisation des ressources en santé (soins primaires, soins de santé mentale et visites au service des urgences) étaient fondés sur une étude rétrospective. On a supposé que ces coûts chez les patients répondant au traitement étaient les mêmes que chez les personnes qui ne sont pas atteintes du TDAH.

b) Traitement d'appoint

Le fabricant a effectué une analyse cout-utilité pour comparer la GXR comme traitement d'appoint à un psychostimulant à la monothérapie par un psychostimulant chez des enfants atteints du TDAH dont la réponse aux psychostimulants était sous-optimale. On parlait de réponse sous-optimale aux psychostimulants si une dose stable d'un psychostimulant administrée pendant au moins quatre semaines n'atténuait pas les symptômes du TDAH (score de l'échelle ADHD-RS ≥ 24 et score de l'échelle CGI-S [*Clinical Global Impression of Severity*] ≥ 3). L'analyse cout-utilité était fondée sur un essai de phase III, multicentrique, à double insu, randomisé et contrôlé par placebo sur l'optimisation de la dose ayant comparé l'association GXR-psychostimulant à l'association placebo-psychostimulant. L'horizon du scénario de référence était d'un an et la perspective était celle d'un payeur public canadien. L'évaluation économique est fondée sur un modèle de Markov comportant deux étapes : semaines 0 à 8 (première étape) et semaines 9 à 52 (seconde étape).

Le modèle de Markov, dont les cycles étaient d'une semaine, comprenait les états de santé suivants : TDAH grave (sujet gravement malade ou parmi les sujets les plus malades selon le score de l'échelle CGI-S); TDAH modéré (sujet modérément ou manifestement malade selon le score de l'échelle CGI-S); TDAH léger (sujet à la limite ou légèrement malade selon le score de l'échelle CGI-S); et état normal (sujet normal selon le score de l'échelle CGI-S). Pendant la première étape, tous les patients ont continué de suivre le traitement qu'on leur avait attribué. On considérait comme non-répondeurs les patients qui étaient modérément ou gravement malades à la seconde étape et on mettait un terme à leur traitement. À chaque cycle de Markov, les patients pouvaient passer d'un état de santé à l'autre. Le modèle tenait compte des EI survenus chez au moins 5 % des patients de tous les groupes traités.

On a calculé les probabilités de transition à partir des données à l'échelle des patients tirées de l'essai de phase III. On a utilisé des modèles de régression (modèles logit ordonnés) pour estimer les probabilités de transition dans le modèle du scénario de base, puis appliqué ces probabilités pendant toute la période du modèle aux patients qui continuaient d'être traités. Dans un second modèle, on a utilisé une méthode fondée sur le report de la dernière observation (RDO), selon laquelle la dernière observation faite à la semaine 8 de l'essai était reportée à la semaine 52. La qualité de vie était fondée sur la même étude sur la qualité de vie menée au Royaume-Uni qui a été utilisée dans le modèle de la monothérapie. Les coefficients de désutilité associés aux EI venaient d'une étude américaine menée auprès de patients atteints de dépression. Pour obtenir le cout des médicaments, on s'est basé sur l'utilisation typique des psychostimulants au Canada (IMS Brogan). Les couts de l'utilisation des ressources en santé ont été estimés de la même façon que dans le modèle de la monothérapie (cout chez un patient atteint du TDAH « normal » selon le score de l'échelle CGI-S = cout chez une personne qui n'est pas atteinte du TDAH), et on a supposé que ces couts allaient augmenter de façon linéaire en fonction de la gravité de l'état de santé (d'après le score de l'échelle CGI-S).

Résultats de l'analyse du fabricant

a) Monothérapie

Le fabricant a obtenu un cout différentiel par année de vie pondérée par la qualité de vie (QALY) de 57 866 \$ pour la GXR par rapport à l'ATX de la perspective du payeur. Le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) pour la GXR par rapport au traitement non pharmacologique/placebo était de 53 657 \$ par QALY.

b) Traitement d'appoint

Le fabricant a obtenu un cout différentiel par QALY de 23 720 \$ pour l'association GXR-psychostimulant par rapport à un psychostimulant seul de la perspective du payeur. La méthode du RDO a donné un cout différentiel par QALY de 35 669 \$.

Interprétation et limites clés

- **Incertitude de l'efficacité relative.** Dans le modèle de la monothérapie, l'exploration de l'efficacité relative a considérablement modifié le RCUD (qui est passé de 57 866 \$ à environ 130 000 \$ par QALY). Le modèle original du fabricant ne donnait pas d'estimations de la variance et le modèle du traitement d'appoint n'explorait pas cette incertitude de l'efficacité relative (CGI-S). Dans le nouveau modèle présenté par le fabricant, le RCUD passait à 65 528 \$ par QALY (méthode du RDO) quand le plus faible intervalle de confiance de 95 % était utilisé pour les psychostimulants. Le modèle fondé sur le RDO pourrait être plus approprié, car il suppose prudemment que les réponses observées à la semaine 8 seront aussi observées à la semaine 52.
- **Expression des résultats des essais cliniques sur le TDAH en fonction des états de santé et de la qualité de vie.** La pertinence clinique et l'impact réel des critères d'évaluation particuliers au TDAH sont incertains (voir Questions à considérer, ci-dessous). De plus, une incertitude considérable continue de planer sur la transposition des scores des échelles ADHD-RS et CGI-S en scores de qualité de vie. [REDACTED]
- **Couts de l'utilisation des ressources.** Dans les deux modèles, on a utilisé l'étude de Guevara *et coll.* pour estimer les couts de l'utilisation des ressources pour les patients atteints du TDAH aux États-Unis. Comme il s'agit d'une étude américaine fondée sur les données de HMO (*Health Maintenance Organizations*), elle pourrait ne pas être un reflet fidèle de l'utilisation des ressources au Canada. Fait plus important, l'étude a comparé des enfants atteints du TDAH à des enfants qui n'étaient pas atteints du TDAH et utilisé ces derniers pour estimer les couts de l'utilisation des ressources de santé chez les répondants. Toutefois, comme les soins primaires, les soins de santé mentale et les visites au service des urgences sont peu susceptibles d'être les mêmes chez les patients atteints du TDAH qui répondent au traitement et chez les personnes qui ne sont pas atteintes de TDAH, cela pourrait introduire un biais en faveur de la GXR.
- **Hypothèses relatives à l'abandon du traitement et aux autres comparateurs.** Dans les deux modèles, on a supposé que les patients qui avaient abandonné le traitement ne recommençaient pas à le prendre et ne passaient pas à un autre traitement, car on n'avait pas assez de données probantes cliniques sur la façon dont les patients seraient traités. En pratique clinique, on peut toutefois faire passer les patients à un autre traitement, tel que la clonidine ou un antipsychotique, après l'échec du traitement par la GXR. Par ailleurs, le modèle n'a pas tenu compte d'autres comparateurs (pouvant être beaucoup moins coûteux). Toutefois, la norme de soin réelle en ce qui concerne l'abandon du traitement ou l'utilisation d'autres comparateurs semble varier et peut comporter l'utilisation hors AMM de médicaments.
- **Courte durée du traitement.** L'horizon des deux modèles est d'un an. Bien qu'un horizon d'un an soit courant dans la littérature sur les analyses cout-efficacité des traitements du TDAH, il pourrait ne pas être un reflet fidèle de la pratique clinique. Selon les experts cliniciens, la plupart des enfants atteints du TDAH sont traités pendant au moins deux à trois ans, voire jusqu'à l'adolescence ou l'âge adulte. Les modèles présentés ne permettaient pas de refaire les analyses en modifiant l'horizon, mais le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) est d'avis que l'utilisation d'un horizon de plus d'un an ne modifierait probablement pas les conclusions sur la rentabilité.

Résultats de l'analyse du Programme commun d'évaluation des médicaments

a) Monothérapie

Comparaison entre la GXR et l'atomoxétine

Selon le nouveau scénario de base du PCEM, qui suppose que les coûts médicaux sont égaux pour les répondeurs et pour les non-répondeurs, le RCUD est de 64 449 \$ par QALY. Selon des analyses de sensibilité unidirectionnelles sur l'efficacité et la qualité de vie :

- quand on suppose que la qualité de vie est la même pour toutes les stratégies thérapeutiques, l'ATX domine la GXR
- quand on utilise le taux de réponse provenant de l'essai comparatif direct (plutôt que celui provenant de la CIAA), le RCUD est de 93 909 \$ par QALY.

Comparaison entre la GXR et le traitement non pharmacologique

Selon le nouveau scénario de base du PCEM, qui suppose que les coûts médicaux sont égaux pour les répondeurs et pour les non-répondeurs, le RCUD est de 68 455 \$ par QALY.

b) Traitement d'appoint

Selon l'analyse du PCEM, qui suppose que les coûts médicaux sont égaux pour les répondeurs et pour les non-répondeurs et pour laquelle on a utilisé la méthode du RDO, le RCUD est de 35 675 \$ par QALY. La variance possible de l'efficacité relative ne pouvait être évaluée en modifiant les probabilités de transition dans le modèle original, mais elle a été évaluée dans la nouvelle analyse de sensibilité présentée par le fabricant (57 434 \$ à 65 528 \$ par QALY).

Questions à considérer

- La proportion des patients recevant un traitement d'appoint est susceptible d'être faible. Comme certains patients et soignants peuvent vouloir éviter les psychostimulants, il se peut que la monothérapie par la GXR, si son remboursement est approuvé, commence à supplanter la monothérapie par un psychostimulant (la rentabilité relative de la GXR et des psychostimulants est inconnue) ou accroisse la proportion des patients recevant un traitement pharmacologique (ce qui aurait des répercussions budgétaires).
- On pourrait faire valoir que la mesure de la QVLS pourrait ne pas rendre compte de tous les aspects pertinents de la maladie et de son traitement. Le rendement scolaire, le comportement et les répercussions sur les membres de la famille pourraient aussi être pertinents. La mesure de la QVLS devrait rendre compte de ces aspects, mais on ne sait pas si ceux-ci y sont totalement intégrés. Il se pourrait aussi que les QALY ne rendent pas compte de tous les prétendus avantages du traitement.

Le principal problème que posent les deux analyses économiques du fabricant a trait à l'incertitude des RCUD des deux analyses. En raison de la piètre qualité des données, on ne sait pas comment faire le lien entre les résultats des essais cliniques, d'une part, et l'état de santé et la qualité de vie correspondante, d'autre part. Le RCUD réel pourrait donc être différent des estimations données, mais il n'y a pas de données qui permettent de réduire cette incertitude. De plus, l'efficacité relative est entachée d'une incertitude considérable, ce qui a des répercussions importantes sur les estimations de la rentabilité. Dans une étude de l'incertitude de l'efficacité relative (intervalle de confiance de 95 %) faite au moyen d'une analyse de sensibilité fondée sur le scénario de référence du PCEM, le coût par QALY est passé à entre 92 000 \$ et 181 000 \$ pour la monothérapie. Pour le traitement d'appoint, le RCUD est passé à entre 57 434 \$ et 65 528 \$ par QALY quand on avait exploré l'intervalle de confiance de 95 % pour la méthode du RDO, et à 35 181 \$ par QALY quand on avait utilisé la méthode logit ordonnée.

Dans le scénario de référence du PCEM, qui suppose que les coûts médicaux sont égaux chez les répondeurs et les patients dont l'état est normal, le RCUV passe à 64 449 \$ (GXR versus ATX) et à 68 455 \$ (GXR versus traitement non pharmacologique) par QALY pour la monothérapie et à 35 675 \$ par QALY pour le traitement d'appoint (selon la méthode du RDO).

Conclusions

Au cours de cinq ECR bien conçus, la monothérapie par la GXR a atténué les symptômes du TDAH chez les enfants et les adolescents par rapport à un placebo. Des mesures des modifications du comportement et de l'impression globale ont montré que la GXR produisait des améliorations par rapport à un placebo, mais il n'y a pas eu de différences cliniquement significatives en ce qui a trait à la QVLS. La monothérapie par la GXR a eu un effet semblable à celui de l'ATX sur les mesures du TDAH dans un ECR de courte durée. L'association GXR-psychostimulant a davantage atténué les symptômes que l'association placebo-psychostimulant chez les enfants et les adolescents atteints du TDAH dont la réponse à la monothérapie par un psychostimulant était sous-optimale.

Des EI sont survenus plus souvent chez les patients traités par la GXR que chez ceux recevant un placebo, mais les EI graves ont été rares. La somnolence, les maux de tête, la sédation et la fatigue ont été les EI les plus fréquents.

Une des principales limites des données probantes est liée à l'absence de comparaisons directes entre la GXR et d'autres traitements actifs, tels que les psychostimulants, qui sont actuellement le traitement de référence chez les enfants atteints du TDAH. Une autre des limites vient de l'absence de données sur l'efficacité et l'innocuité au long cours (c'est-à-dire au-delà de six mois), malgré que la pharmacothérapie du TDAH soit souvent de longue durée. On n'a en outre pas de données sur les patients de faible poids corporel.

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR INTUNIV XR

TABEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS (ESSAIS SUR LA MONOTHÉRAPIE CONTRÔLÉS PAR PLACÉBO)

Critère d'évaluation	SPD503-301 GXR vs PL, 8 semaines, N = 345				SPD503-304 GXR vs PL, 9 semaines, N = 324					SPD503-307 GXR vs PL, 9 semaines, N = 217		SPD503-314 GXR vs PL, 9 semaines, N = 340			[REDACTED]	
	GXR 2 mg/j N = 84	GXR 3 mg/j N = 82	GXR 4 mg/j N = 81	PL N = 78	GXR 1 mg/j N = 57	GXR 2 mg/j N = 63	GXR 3 mg/j N = 60	GXR 4 mg/j N = 63	PL N = 63	GXR 1 à 4 mg/j N = 136	PL N = 78	GXR 1 à 4 mg/j Matin N = 107	GXR 1 à 4 mg/j Soir N = 114	PL N = 112	[REDACTED]	[REDACTED]
Var. moy. du score ADHD-RS total p/r à la valeur initiale (ET); valeur p vs PL	-15,40 (12,82) p = 0,0006	-15,79 (13,00) p = 0,0005	-18,96 (13,71) p < 0,0001	-8,86 (12,90)	-20,4 (14,00) p = 0,0041	-18,0 (14,88) p = 0,0176	-19,4 (14,62) p = 0,0016	-20,9 (11,89) p = 0,0006	-12,2 (12,96)	-23,8 (14,43) p < 0,001	-11,4 (12,65)	-19,8 (12,95) p < 0,001	-20,1 (13,04) p < 0,001	-11,0 (12,93)	[REDACTED]	[REDACTED]
Var. moy. du score CPRS-R p/r à la valeur initiale (ET); valeur p vs PL	-15,08 (14,60) p = 0,025	-14,70 (16,25) p = 0,035	-22,21 (17,02) p < 0,0001	-9,22 (16,12)	-20,61 (19,49) p = 0,001	-15,43 (19,56) p = 0,0468	-17,93 (19,02) p = 0,0056	-14,73 (16,87) p = 0,0237	-8,03 (17,57)	NP		-22,6 (20,48) p < 0,001	-21,2 (17,23) p < 0,001	-10,7 (17,61)	[REDACTED]	[REDACTED]
Var. moy. du score CTRS-R (ET); valeur p vs PL	-12,37 (14,86) p < 0,0001	-13,66 (19,04) p < 0,0001	-17,45 (16,10) p < 0,0001	-1,96 (13,05)	NP					NP		NP			[REDACTED]	[REDACTED]
Var. moy. du score CPRS-R : L, sous-échelle « opposition » (ET)	NP				NP					-10,8 (7,23) Valeur p vs PL : < 0,001	-7,0 (7,63)	NP			[REDACTED]	[REDACTED]
Score CGI-I à la fin de l'essai, n (%); valeur p vs PL	47 (55,95) p < 0,0001	41 (50,00) p = 0,0016	45 (55,56) p = 0,0001	20 (25,64)	31 (54,4) p = 0,007	27 (42,9) p = 0,1404	33 (55,0) p = 0,0055	35 (55,6) p = 0,0041	19 (30,2)	93 (71,5) p < 0,001	24 (32,0)	69 (66,3) p < 0,001	75 (67,0) p < 0,001	35 (31,8)	[REDACTED]	[REDACTED]

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR INTUNIV XR

	SPD503-301 GXR vs PL, 8 semaines, N = 345				SPD503-304 GXR vs PL, 9 semaines, N = 324					SPD503-307 GXR vs PL, 9 semaines, N = 217		SPD503-314 GXR vs PL, 9 semaines, N = 340			[REDACTED]	
Var. moy. du score WFIRS-P p/r à la valeur initiale (ET); valeur p vs PL	NP				NP					NP		-0,309 (0,4697) p = 0,004	-0,410 (0,4209) p = 0,001	-0,202 (0,3857)	[REDACTED]	
Var. moy. du score CHQ-PF50 — sommaire physique p/r à la valeur initiale (ET); valeur p vs PL	0,21 (7,59) p = 0,97	-2,10 (7,08) p = 0,39	-2,70 (7,02) p = 0,29	0,65 (7,71)	0,42 (7,25) p = 0,80	0,42 (7,42) p = 0,78	-0,56 (8,58) p = 0,50	-3,38 (7,06) p = 0,07	0,39 (5,99)	NP		NP			[REDACTED]	
Var. moy. du score CHQ-PF50 — sommaire psychologique p/r à la valeur initiale (ET); valeur p vs PL	8,16 (11,48) p = 0,14	9,80 (9,12) p = 0,14	10,12 (10,56) p = 0,02	6,24 (11,76)	11,04 (11,13) p = 0,04	8,09 (10,05) p = 0,59	9,28 (14,15) p = 0,21	8,54 (10,16) p = 0,15	5,86 (10,73)	NP		NP			[REDACTED]	
EIG, n (%)	0	1 (1,2)	1 (1,2)	0	0	0	1 (1,5)	0	1 (1,5)	0	0	1 (0,9)	2 (1,8)	0	[REDACTED]	
RREI, n (%)	9 (10,3)	13 (15,1)	20 (23,3)	1 (1,2)	2 (3,3)	2 (3,1)	6 (9,2)	9 (13,8)	5 (7,6)	12 (8,8)	0	8 (7,5)	8 (7,0)	0	[REDACTED]	
EIAST, n (%)	67 (77,0)	76 (88,4)	75 (87,2)	55 (64,0)	49 (80,3)	40 (61,5)	45 (69,2)	55 (84,6)	50 (75,8)	114 (83,8)	45 (57,7)	85 (79,4)	95 (83,3)	64 (57,1)	[REDACTED]	

ADHD-RS = ADHD Rating Scale-IV; CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement; CHQ-PF50 = Child Health Questionnaire-Parent Form; CPRS-R = Conners' Parent Rating Scale-Revised; CPRS-R : L = Conners » Parent Rating Scale-Revised Long Version; CTRS-R = Conners' Teacher Rating Scale-Revised; EAI = ensemble d'analyse intégral; EIAST = événements indésirables apparus sous traitement; EIG = événements indésirables graves; ET = écart type; GXR = guanfacine à libération prolongée; moy. = moyenne; NP = non précisé; p/r = par rapport; PL = placebo; RREI = retraits en raison des événements indésirables; var. = variation; vs = versus; WFIRS-P = Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent