



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

CHLORHYDRATE DE GUANFACINE À LIBÉRATION PROLONGÉE (Intuniv XR — Shire Canada Inc.)

Indication : Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire le chlorhydrate de guanfacine à libération prolongée (GXR) aux listes de médicaments.

Motifs de la recommandation :

1. On n'avait pas assez de données probantes provenant d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) pour comparer les avantages cliniques de la monothérapie par la GXR à ceux de traitements moins coûteux du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH).
2. Les données probantes sur l'utilisation de la GXR pour le traitement d'appoint du TDAH proviennent d'un seul ECR (SPD503-313; N = 461) de huit semaines seulement. Bien qu'aucun autre médicament ne soit indiqué pour le traitement d'appoint du TDAH, il n'y a pas assez de données probantes dans la seule étude retenue pour permettre une évaluation convenable des avantages cliniques globaux et à long terme de la GXR en présence de TDAH.

Remarque :

Le CCEM a fait remarquer qu'il y a un besoin non comblé chez les patients atteints du TDAH qui doivent recevoir un traitement d'appoint, mais qu'il ne peut recommander l'inscription de la GXR aux listes de médicaments parce que les données probantes sur la GXR proviennent d'un seul ECR de courte durée.

Contexte :

Le chlorhydrate de guanfacine est un agoniste sélectif des récepteurs α_{2A} -adrénergiques. La GXR 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. Pour la monothérapie et le traitement d'appoint à un psychostimulant, la dose initiale de GXR recommandée dans la monographie de produit est de 1 mg une fois par jour. La dose doit être ajustée, selon la réponse et la tolérance du patient, à raison d'au maximum 1 mg par semaine, jusqu'à concurrence de 4 mg par jour. La GXR est présentée en comprimés à 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg.

Synthèse des considérations du CCEM

Le CCEM a examiné les renseignements suivants, préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS : un examen méthodique des ECR sur la GXR, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des observations d'un groupe de patients sur les résultats du traitement et les questions qui comptent pour les patients et les soignants.

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations d'un groupe de patients qui a répondu à son invitation.

- Chez les enfants, le TDAH nuit aux activités quotidiennes et à la qualité de vie. Le TDAH entrave souvent beaucoup le rendement scolaire, la régulation émotionnelle et le bien-être psychosocial.
- Chez les parents et les soignants, la maladie entraîne une augmentation du stress, une aggravation des conflits avec l'enfant atteint et au sein du couple et un alourdissement du fardeau financier.
- Il existe divers médicaments contre le TDAH, mais chez de nombreux enfants, ils maîtrisent mal les symptômes de la maladie.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM a porté sur sept ECR à double insu et contrôlés par placebo menés auprès d'enfants atteints du TDAH recevant une monothérapie : étude 301 (N = 345), étude 304 (N = 324), étude 307 (N = 217), étude 314 (N = 340), étude 315 (N = 316), étude 316 (N = 338) et étude 206 (N = 182). En plus d'un groupe recevant la GXR et d'un groupe placebo, l'étude 316 comportait aussi un groupe traité par l'atomoxétine (ATX). Un ECR à double insu et contrôlé par placebo (étude 313 [N = 461]) a porté sur l'administration concomitante de la GXR et d'un psychostimulant. La phase de traitement à double insu de la plupart des études a duré de 6,5 à 10 semaines, mais celle de l'étude 315 a duré 26 semaines.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis au préalable dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le CCEM s'est penché sur les suivants :

- Variation par rapport à la valeur initiale du score total de l'échelle ADHD-RS-IV, instrument utilisé pour mesurer les comportements des enfants atteints du TDAH. L'échelle ADHD-RS-IV comporte 18 items qui mesurent les symptômes actuels de TDAH en fonction des critères du DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Le score de chaque item va de 0 (pas de symptômes) à 3 (graves symptômes) et le score total va de 0 à 54.
- Variation par rapport à la valeur initiale du score des questionnaires CPRS-R (*Conners' Parent Rating Scale-Revised*) et CTRS-R (*Conners' Teacher Rating Scale-Revised*), qui sont remplis par le parent/soignant ou l'enseignant et renseignent sur une gamme de symptômes et troubles du comportement liés au TDAH.
- Échelle CGI-S (*Clinical Global Impression of Severity*), échelle dont le score va de 1 (pas de symptômes) à 7 (très graves symptômes)
- Échelle CGI-I (*Clinical Global Impression of Improvement*), échelle dont le score va de 1 (très grande amélioration) à 7 (très grande détérioration)
- Variation par rapport à la valeur initiale du score de l'échelle WFIRS (*Weiss Functional Impairment Rating Scale*)

- Variation par rapport à la valeur initiale du score du questionnaire CHQ (*Child Health Questionnaire*)
- Variation par rapport à la valeur initiale du score des *Health Utilities Index-Mark 2* et *Mark 3* (HUI-2/3).
- Évènements indésirables graves, ensemble des évènements indésirables et retraits des essais en raison des évènements indésirables

La variation du score total de l'échelle ADHD-RS-IV était le principal critère d'évaluation des études 301, 304, 314, 316 et 313.

Efficacité

Monothérapie

- Par rapport au placebo, la différence de la moyenne des moindres carrés (intervalle de confiance [IC] de 95 %) pour ce qui est de la variation par rapport à la valeur initiale du score total de l'échelle ADHD-RS-IV a été comme suit :
 - GXR, 1 mg : -6,75 (-11,3 à -2,2) dans l'étude 304
 - GXR, 2 mg : -5,41 (-9,9 à -0,9) dans l'étude 304 et -7,42 (-12,07 à -2,77) dans l'étude 301
 - GXR, 3 mg : -7,31 (-11,8 à -2,8) dans l'étude 304 et -7,52 (-12,19 à -2,85) dans l'étude 301
 - GXR, 4 mg : -7,88 (-12,3 à -3,4) dans l'étude 304 et -9,99 (-14,67 à -5,32) dans l'étude 301
 - GXR, 1 mg à 4 mg : -12,3 (-16,2 à -8,5) dans l'étude 307, -6,24 (-9,01 à -3,48) dans l'étude 315 et -8,9 (-11,9 à -5,8) dans l'étude 316 et, dans l'étude 314, -9,4 (-12,8 à -6,0) dans le groupe prenant le médicament le matin et -9,8 (-13,1 à -6,4) dans le groupe prenant le médicament le soir.
- Les résultats dans le sous-groupe des enfants de 6 à 12 ans ont été conformes à ceux obtenus dans l'ensemble de la population.
- Au cours de l'essai de six mois (étude 315), le score total moyen de l'échelle ADHD-RS-IV a augmenté (détérioration) tant dans le groupe traité par la GXR que dans le groupe placebo pendant six mois, bien que plus lentement avec la GXR qu'avec le placebo.
- La GXR a été supérieure au placebo, et de façon statistiquement significative, pour ce qui est du score des questionnaires CTRS-R et CPRS-R et de l'échelle CGI.
- La GXR a été supérieure au placebo pour ce qui est du score de l'échelle WFIRS dans les études 314 et 316, mais il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives pour ce qui est des scores du questionnaire CHQ ou des HUI-2/3.
- La GXR et l'ATX ont été supérieures au placebo, et de façon statistiquement significative, pour ce qui est de l'atténuation des symptômes du TDAH, mais il n'y a pas eu de comparaisons statistiques entre les deux traitements actifs.

Traitement d'appoint

- Par rapport au placebo, la différence de la moyenne des moindres carrés pour ce qui est de la variation par rapport à la valeur initiale du score total de l'échelle ADHD-RS-IV a été comme suit :
 - association GXR (matin) — psychostimulant : -4,5 (IC de 95 % : -7,5 à -1,4)
 - association GXR (soir) — psychostimulant : -5,3 (IC de 95 % : -8,3 à -2,3).

- Selon les scores de l'échelle CGI-I, il y a eu une amélioration chez une plus forte proportion des patients traités par la GXR que de ceux recevant le placebo (différence statistiquement significative) tant dans le groupe prenant le médicament le matin ($p = 0,024$) que dans le groupe prenant le médicament le soir ($p = 0,003$).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion des patients qui ont présenté au moins un évènement indésirable a été comme suit :
 - monothérapie : GXR, 1 mg : 80,3 %; GXR, 2 mg : 61,5 % à 77,0 %; GXR, 3 mg : 69,2 % à 88,4 %; GXR, 4 mg : 84,6 % à 87,2 %; GXR, 1 mg à 4 mg : 56,7 % à 83,8 %; placebo : 48,1 % à 75,8 %; et ATX : 67,9 %
 - traitement d'appoint : GXR (1 mg à 4 mg) — psychostimulant : 76,3 % à 77,3 %; et placebo-psychostimulant : 63,4 %.
- La somnolence, les céphalées, la sédation et la fatigue ont été les évènements indésirables les plus souvent signalés dans les groupes traités par la GXR.
- La proportion des patients qui ont présenté au moins un évènement indésirable grave a été comme suit :
 - monothérapie : GXR, 1 mg : 0 %; GXR, 2 mg : 0 %; GXR, 3 mg : 1,2 % à 1,5 %; GXR, 4 mg : 0 % à 1,2 %; GXR, 1 mg à 4 mg : 0 % à 1,8 %; placebo : 0 % à 2,5 %; et ATX : 0 %
 - traitement d'appoint : GXR (1 mg à 4 mg) — psychostimulant : 0,7 % à 1,3 %; et placebo-psychostimulant : 0 %.
- La proportion des patients qui se sont retirés des études en raison des évènements indésirables a été comme suit :
 - monothérapie : GXR, 1 mg : 3,3 %; GXR, 2 mg : 3,1 % à 10,3 %; GXR, 3 mg : 9,2 % à 15,1 %; GXR, 4 mg : 13,8 % à 23,3 %; GXR, 1 mg à 4 mg : 1,9 % à 8,8 %; placebo : 0 % à 7,6 %; et ATX : 4,5 %
 - traitement d'appoint : GXR (1 mg à 4 mg) — psychostimulant : 2,7 % à 3,9 %; et placebo-psychostimulant : 0,7 %.

Cout et rentabilité

Le fabricant a présenté deux analyses cout-utilité (une pour la monothérapie et une pour le traitement d'appoint) sur le traitement des enfants de 6 à 12 ans atteints du TDAH. Les deux analyses étaient fondées sur des modèles de Markov semblables, avaient un horizon d'un an et étaient faites de la perspective d'un payeur. Pour l'analyse de la monothérapie, le fabricant a comparé la GXR à l'ATX (1,2 mg/kg/jour; 968 \$ à 1 674 \$ par année) et la GXR à un traitement non pharmacologique (placebo). Pour l'analyse du traitement d'appoint, le fabricant a comparé la GXR en association à un psychostimulant seul (cout unitaire moyen de 2,80 \$, soit 1 022 \$ par année). Dans l'analyse de la monothérapie, le fabricant a utilisé une comparaison indirecte ajustée par appariement (*matching-adjusted indirect comparison*) pour estimer l'efficacité relative, c'est-à-dire qu'il a utilisé les données à l'échelle des patients provenant des essais sur la GXR (études 301, 304 et 316) pour tenir compte des différences entre les essais pour ce qui est des caractéristiques initiales. Dans l'analyse du traitement d'appoint, l'efficacité du traitement était fondée sur l'étude 313. Pour la monothérapie, le fabricant a obtenu un rapport cout-utilité différentiel (RCUD) de 57 866 \$ par année de vie pondérée par la qualité de vie (QALY) pour la GXR par rapport à l'ATX et de 53 657 \$ par QALY pour la GXR par rapport au traitement non pharmacologique (placebo). Pour le traitement d'appoint, le fabricant a obtenu

un RCUD de 23 720 \$ pour la GXR en association à un psychostimulant par rapport à un psychostimulant seul.

Le PCEM a fait remarquer qu'une des principales limites des analyses pharmacoéconomiques du fabricant vient du fait que les estimations de la rentabilité sont incertaines parce que la méthode par laquelle les résultats des essais cliniques ont été transposés en état de santé et en améliorations de la qualité de vie liée à la santé n'est pas claire. En outre, les analyses du fabricant pourraient avoir surestimé la réduction des coûts de l'utilisation des ressources attribuable au traitement par la GXR. Les nouvelles analyses des modèles du fabricant faites par le PCEM pour étudier l'incertitude entourant l'efficacité relative de la GXR ont donné des RCUD considérablement plus élevés tant pour la monothérapie que pour le traitement d'appoint. De plus, le PCEM a fait remarquer que les analyses économiques du fabricant ne tiennent pas compte de comparateurs pouvant être beaucoup moins coûteux, dont le méthylphénidate (60 \$ à 1 157 \$ par année), la lisdexamfétamine (1 113 \$ à 1 478 \$ par année), les sels mixtes d'amphétamine (874 à 1 394 \$ par année) et la dextroamphétamine (233 \$ à 1 863 \$ par année).

La GXR est présentée en comprimés à 1 mg (3,00 \$), 2 mg (3,65 \$), 3 mg (4,30 \$) et 4 mg (4,95 \$) à prendre par voie orale une fois par jour. La dose recommandée est de 0,05 à 0,012 mg/kg/jour. Le coût quotidien du traitement par la GXR est de 3,00 \$ à 4,95 \$ par patient, comparativement à 2,65 \$ à 4,58 \$ pour l'ATX, 3,05 \$ à 4,05 \$ pour la lisdexamfétamine, 2,39 \$ à 3,54 \$ pour les sels mixtes d'amphétamine, 0,70 \$ à 3,17 \$ pour le méthylphénidate à action prolongée, 0,16 \$ à 0,85 \$ pour le méthylphénidate à courte durée d'action et à action intermédiaire et 0,64 \$ à 3,15 \$ pour la dextroamphétamine.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a fait les observations ci-dessous.

- Il n'est pas certain que la GXR ait des avantages cliniques sur le traitement de référence actuel, car la GXR n'a pas été directement comparée à l'ATX ni aux psychostimulants.
- Le CCEM a examiné le traitement par la GXR des patients atteints du TDAH chez qui les symptômes sont mal maîtrisés par le méthylphénidate ou une amphétamine ou chez qui ces médicaments sont contre-indiqués ou déconseillés, mais n'a pas repéré assez de données probantes pour en recommander l'utilisation chez ces patients.
- On n'a pas établi de façon concluante de différences minimales cliniquement importantes validées pour beaucoup des instruments utilisés au cours des ECR, dont les questionnaires CPRS-R et CTRS-R et l'échelle WFIRS.
- Comme un diagnostic de trouble psychiatrique actuel maîtrisé ou non était un des critères d'exclusion, les populations étudiées sont peu susceptibles d'être représentatives de la majorité des enfants atteints du TDAH.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a souligné les lacunes suivantes des données probantes.

- Pas de données probantes issues de comparaisons directes entre la GXR et d'autres traitements actifs, y compris les psychostimulants
- Pas de données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme de la GXR
- Pas de données sur l'efficacité et l'innocuité chez les patients de faible poids corporel

Réunion du 17 septembre 2014 :

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk et D^r Adil Virani

Absences : aucune

Conflits d'intérêts : aucun

Réunion du 21 mai 2014 :

Membres du CCEM :

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Lindsay Nicolle (vice-présidente), D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D^r John Hawboldt, D^r Peter Jamieson, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r James Silvius et D^r Adil Virani

Absences : aucune

Conflits d'intérêts : Le président du CCEM s'est récusé et n'a pas participé aux délibérations. La vice-présidente a présidé l'examen de ce médicament.

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.