



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

DIMÉSYLATE DE LISDEXAMFÉTAMINE (Vyvanse – Shire Canada Inc.)

Indication : trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

Recommandation

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le lisdexamfétamine ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés.

Motif de la recommandation

Le CCCEM juge que rien de probant ne démontre que le lisdexamfétamine est avantageux par rapport aux options thérapeutiques moins coûteuses.

À souligner

Le CCCEM s'est penché sur la question de savoir si le risque de consommation abusive de lisdexamfétamine est moindre que dans le cas des autres médicaments. Après avoir pris en considération trois études de tendance à l'abus comparant le lisdexamfétamine au placebo ou à des médicaments de brève durée d'action ainsi que de l'information issue de la surveillance postcommercialisation, il estime qu'il est impossible d'affirmer que le risque d'abus de lisdexamfétamine est moindre que celui d'autres médicaments à action prolongée sur la foi des données probantes.

Contexte

Santé Canada a autorisé la mise sur le marché du lisdexamfétamine dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant âgé de six à douze ans. Bioprécurseur de la dextroamphétamine, le lisdexamfétamine est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal suivant son administration orale, puis transformé en sa forme active, la dextroamphétamine.

La posologie recommandée est d'une dose initiale de 30 mg par jour, que l'on peut augmenter jusqu'au maximum de 50 mg par jour. Le médicament se vend en capsules de 30 mg et de 50 mg.

Synthèse des constatations du CCCEM

Le CCCEM a examiné l'évaluation du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), à savoir une étude méthodique d'essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR) sur le lisdexamfétamine et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le fabricant a demandé à ce que le prix du médicament demeure confidentiel.

L'étude méthodique couvre exclusivement des essais cliniques qui évaluent le lisdexamfétamine par rapport à des comparateurs actifs étant donné que l'efficacité des amphétamines dans le traitement du TDAH comparativement au placebo a été établie déjà.

Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM porte sur un ECR à double insu examinant le médicament dans le traitement du TDAH, soit l'étude 201 (N = 50). Il s'agit d'un essai clinique en chassé-croisé de trois semaines qui compare le lisdexamfétamine au placebo et qui comporte un groupe de référence traité à l'aide des sels d'amphétamine mixtes à libération prolongée. Aucune comparaison statistique entre le lisdexamfétamine et les sels d'amphétamine mixtes n'a été établie.

- À la phase ouverte d'adaptation posologique, les sels d'amphétamine mixtes sont administrés à tous les participants à raison de 10 mg par jour; la dose augmente de 10 mg chaque semaine jusqu'au maximum de 30 mg par jour. Au bout de trois semaines, les participants manifestant une réponse suffisante amorcent la période en chassé-croisé à double insu avec randomisation, prévoyant l'administration des sels d'amphétamine mixtes pendant une semaine, l'administration de lisdexamfétamine pendant une semaine et l'administration de placebo pendant une semaine. Il n'y a pas de période d'épuration entre ces semaines et pas de détermination de l'effet différé potentiel. La dose de lisdexamfétamine correspond à la dose optimale des sels d'amphétamine mixtes déterminée à la phase d'adaptation posologique. Au terme de chaque semaine, les participants sont évalués en fonction des critères de jugement dans une salle de laboratoire pendant une période de 13 heures.
- Tous les participants sont atteints de la forme combinée du TDAH et l'intensité du trouble est modérée ou marquée. Les chercheurs ont exclu les importantes affections psychiatriques concomitantes, ce qui limite la validité externe de l'essai clinique étant donné que les affections concomitantes sont fréquentes chez les enfants atteints du TDAH. En outre, les résultats de l'essai ne peuvent s'appliquer à la population pédiatrique jamais traitée auparavant étant donné que l'un des critères d'inclusion est que le participant ait déjà été traité efficacement par un stimulant à dose stable.

Critères de jugement

Le principal critère de jugement de l'étude 201 est le score obtenu au cours d'une journée de traitement à l'échelle d'évaluation de la conduite Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn et Pelham (SKAMP-DS); l'instrument est conçu pour évaluer le comportement durant de brèves périodes (p. ex., 45 minutes) dans une salle de laboratoire. L'échelle SKAMP de sept points évalue le degré d'incapacité sous certains aspects; plus le score est élevé, plus le comportement est inapproprié.

En outre, le CCCEM a examiné d'autres paramètres dont il est question dans l'étude méthodique du PCEM : les échelles de mesure du comportement à brève échéance et du rendement scolaire dont l'échelle SKAMP d'évaluation de l'attention (AS), les échelles *Permanent Product Measure of Performance-Attempted* (PERMP-A) et *Permanent Product Measure of Performance-Correct* (PERMP-C) et l'échelle d'impression clinique globale (CGI). Pour aucune de ces échelles n'a-t-on établi l'écart de score minimal d'importance clinique.

Programme commun d'évaluation des médicaments

L'essai clinique ne s'attarde pas à la qualité de vie, et il est trop bref pour qu'il soit possible d'évaluer le développement ou le rendement scolaire à long terme.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Tant le lisdexamfétamine que les sels d'amphétamine mixtes sont supérieurs au placebo, dans une mesure statistiquement significative, sur les plans des échelles SKAMP, PERMP et CGI et du nombre d'abandons total. Le score moyen estimatif (écart-type) de l'échelle SKAMP-DS au terme de l'étude est de 0,8 (0,7) pour le lisdexamfétamine, de 0,8 (0,8) pour les sels d'amphétamine mixtes et de 1,7 (1,2) pour le placebo. Aucune comparaison statistique entre le lisdexamfétamine et les sels d'amphétamine mixtes n'a été établie.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Les effets indésirables imputables au lisdexamfétamine, aux sels d'amphétamine mixtes ou au placebo durant la phase à double insu sont semblables selon toute évidence (respectivement 16 %, 18 % et 15 %). La validité de cette constatation est limitée en raison de la durée d'une semaine de la période de traitement et de la petite taille de l'échantillon.
- Dans l'étude 201, la dose de lisdexamfétamine varie de 30 mg à 70 mg par jour (le médicament a été administré à cette dernière dose à 50 % des participants), alors que la dose quotidienne maximale recommandée au Canada est de 50 mg. Les effets indésirables n'ont pas été mentionnés en fonction de la dose.

Coût et rapport coût-efficacité

Le fabricant a présenté un tableau de comparaison de coût entre des options thérapeutiques indiquées dans la prise en charge du TDAH chez l'enfant âgé de 6 à 12 ans. Aux doses recommandées dans la monographie des produits, le coût quotidien du traitement à l'aide du lisdexamfétamine, selon son prix confidentiel de [REDACTED] à [REDACTED], est du même ordre que celui de l'atomoxétine (de 3,23 \$ à 4,07 \$) et que celui des préparations de dextroamphétamine à action brève ou intermédiaire (de 0,55 \$ à 6,57 \$), mais supérieur en général à celui du méthylphénidate à action prolongée (de 0,65 \$ à 3 \$ pour Biphentin, de 2,04 \$ à 3,30 \$ pour Concerta) et à celui des sels d'amphétamine mixtes (de 2,24 \$ à 3,31 \$).

Autres sujets de discussion

- L'efficacité des amphétamines par rapport au placebo est établie. Une évaluation technologique effectuée en 2006 par le *National Health Service* (NHS) démontre que les amphétamines sont supérieures au placebo à nombre d'égards, notamment quant à l'inattention, à l'hyperactivité, à l'impulsivité, à la qualité de vie et aux incidents indésirables.
- Dans la même veine que l'étude méthodique du PCEM, deux essais cliniques contrôlés par placebo, randomisés et à double insu, l'étude 301 (N = 290) et l'étude 311 (N = 129), constatent que le lisdexamfétamine est supérieur au placebo, dans une proportion statistiquement significative, selon divers critères de jugement dont les échelles SKAMP, PERMP, ADHD-RS-IV, *Conners Parent Rating Scale* (CPRS) et CGI durant des périodes allant de deux à quatre semaines. Bien que ces essais cliniques contrôlés par placebo soient limités à l'instar de l'étude 201, l'étude 301 se distingue par son évaluation rigoureuse, tandis que l'étude 311 se démarque par l'adaptation posologique appropriée.

- Comme le lisdexamfétamine est le bioprécurseur de la dextroamphétamine, le CCCEM est d'avis qu'un essai clinique comparant le lisdexamfétamine et la dextroamphétamine aurait été plus pertinent.
- Une étude ouverte et non contrôlée de longue durée, l'étude 302, évalue l'effet du lisdexamfétamine administré à 272 enfants durant une période allant jusqu'à un an. Le médicament produit une amélioration par rapport au moment de référence, mesurable selon les échelles ADHD-RS et CGI; à noter, cependant, que l'absence de groupe témoin et la sélection stricte de la population à l'étude, à savoir principalement des enfants ayant participé à des essais antérieurs sur le lisdexamfétamine, limitent la portée de cette constatation.
- Le CCCEM a abordé le sujet de la pharmacocinétique du lisdexamfétamine. Il estime qu'un complément d'information pharmacocinétique dans la population pédiatrique aurait été utile dans la détermination des différences entre le lisdexamfétamine et d'autres médicaments à action prolongée et des différences d'ordre pharmacocinétique entre l'adulte et l'enfant (p. ex., la concentration maximale et la surface sous la courbe du médicament administré à jeun et du médicament administré avec des aliments ne sont pas les mêmes chez l'enfant, alors que ce n'est pas le cas chez l'adulte).
- Le CCCEM souligne que la formulation d'amphétamine à action prolongée est avantageuse chez l'enfant d'âge scolaire en ce qu'elle permet d'éviter la prise de médicament à l'école, mais qu'elle a le désavantage d'occasionner de l'insomnie.
- D'après les essais cliniques contrôlés par placebo, les effets indésirables du lisdexamfétamine sont semblables à ceux d'autres stimulants. Les stimulants peuvent provoquer des convulsions épileptiformes et des incidents cardiaques, sans compter le risque d'abus.
- L'étude 301, qui évalue le lisdexamfétamine à des doses fixes, fait état des effets indésirables selon la dose; il y a semble-t-il une incidence accrue d'effets indésirables à la dose de 70 mg par rapport aux doses de 30 mg et de 50 mg.
- Le CCCEM s'est penché sur le détournement potentiel des amphétamines et sur l'hypothèse que le risque de consommation abusive de lisdexamfétamine soit moindre que pour les autres stimulants étant donné qu'il est un précurseur de la dextroamphétamine. Les données probantes de trois études sur la tendance à l'abus chez les adultes ne corroborent pas l'hypothèse du risque d'abus moindre pour ce médicament que pour d'autres amphétamines à action prolongée, en fonction des normes d'évaluation des médicaments agissant au système nerveux central de Santé Canada. Des données probantes récentes provenant de sources de surveillance postcommercialisation indiquent que des cas d'abus de lisdexamfétamine par des adolescents et des adultes ont été rapportés, comme cela se produit avec les autres amphétamines.
- Le CCCEM insiste sur l'importance de disposer de données sur la qualité de vie pour évaluer l'effet des stimulants à action prolongée; il souligne l'absence d'information de cette nature sur le lisdexamfétamine.

Membres du CCCEM présents

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Alan Forster, Laurie Mallery, Yvonne Shevchuk et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membre du CCCEM absent

Le D^r Lindsay Nicolle.

Conflits d'intérêts

L'un des membres du CCCEM a déclaré un conflit d'intérêts; il n'a pas voté, ni participé à la discussion sur le médicament.

À propos du présent document

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation. L'aperçu de ces examens ainsi que la recommandation en langage simple paraissent sur le site Web de L'ACMTS.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels en vertu du principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation du CCCEM ne vient 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.