

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

OVERVIEW OF CDR CLINICAL AND PHARMACOECONOMIC REPORTS

CDR

Août 2009

Sels mixtes d'amphétamine à libération lente
— Shire Canada Inc.

Indication — trouble d'hyperactivité avec déficit de
l'attention



Supporting Informed Decisions

À l'appui des décisions éclairées

Citer comme suit : Programme commun d'évaluation des médicaments : *Aperçu des examens clinique et pharmacoéconomique du PCEM : Sels mixtes d'amphétamine à libération lente (Adderall XR – Shire Canada Inc.), indication – trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention* [août 2009]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2009.

Le présent aperçu reprend les grandes lignes des examens fondés sur des données probantes effectués par la Direction du programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Les examens fondés sur des données probantes sont destinés au Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) du PCEM, qui formule des recommandations quant au contenu de la liste des médicaments assurés, destinées aux régimes d'assurance médicaments participants. L'information présentée ici ne saurait se substituer au jugement clinique dans la prise en charge d'un patient, ni tenir lieu d'un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas responsable des dommages ou préjudices découlant de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, explicite ou implicite, que renferme le présent document.

L'ACMTS est un organisme canadien qui offre aux décideurs du secteur de la santé des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux du pays de l'information fiable et objective, fondée sur des données probantes, quant à l'efficacité clinique et à la rentabilité de médicaments et d'autres technologies de la santé.

La production du présent aperçu a été rendue possible grâce au soutien financier de Santé Canada et des gouvernements de l'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'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent aperçu. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, d'un gouvernement provincial ou territorial, ou d'un laboratoire pharmaceutique.

© ACMTS, 2009. La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)

600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8

Téléphone : 613-226-2553, télécopieur : 613-226-5392

www.acmts.ca



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

Aperçu des examens clinique et pharmacoéconomique du PCEM

Sels mixtes d'amphétamine à libération lente

Adderall XR — Shire Canada Inc.

Indication — trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention

Août 2009

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	i
L'EXAMEN EN BREF	ii
Recommandation du CCCEM	ii
Médicament	ii
Trouble	ii
Examen clinique	ii
Examen pharmacoéconomique	iii
APERÇU	1
Contexte	1
Introduction	1
Examen clinique	2
Examen pharmacoéconomique	14
Résumé des examens clinique et pharmacoéconomique	19
Recommandation finale du CCCEM — parue le 25 juin 2008	20
ANNEXE I : Méthodologie de l'examen clinique du PCEM	18
ANNEXE II : Information sur les comparateurs — Efficacité et effets néfastes	23
ANNEXE III : Validité des instruments de mesure	25
Références	27

ABRÉVIATIONS

ACEI	abandon pour cause d'effet indésirable
AMX	atomoxétine
CAARS-S-S	version abrégée de l'échelle Connors d'évaluation du THADA chez l'adulte – auto-évaluation
CGI-I	échelle d'amélioration en vertu de l'impression clinique globale
CGIS-P	version du parent de l'échelle Connors d'évaluation globale
DM	différence moyenne
DSM-IV	<i>Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4^e édition</i>
Échelle THADA	échelle d'évaluation symptomatique du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention
ECR	essai clinique comparatif et randomisé
EI	effet indésirable
EIG	effet indésirable grave
LL	libération lente
MPH-OLOM	méthylphénidate oral à libération osmotique multiphasique
MRGP	mesure du rendement global permanent
PedsQL	inventaire de la qualité de vie pédiatrique
QALY	année de vie pondérée par la qualité
Q-LES-Q	questionnaire sur la qualité de vie et la satisfaction
SKAMP	échelle de Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn et Pelham
SMA-LL	sels mixtes d'amphétamine à libération lente
THADA	trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention

L'EXAMEN EN BREF

La nouvelle présentation des sels mixtes d'amphétamine à libération lente (Adderall XR) par le fabricant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), faite par le fabricant pour que le médicament soit recommandé en vue de son inscription sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance médicaments publics participants. Vous trouverez ici, dans l'examen en bref, la recommandation du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) et les motifs de la recommandation, une étude des renseignements examinés par le CCCEM avant de formuler sa recommandation. Ces renseignements comprennent une étude des données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes faite par le PCEM, ainsi que les renseignements transmis par le fabricant.

Recommandation du CCCEM

Le CCCEM recommande qu'Adderall XR ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation

- Les données probantes sont insuffisantes pour démontrer qu'Adderall XR est plus avantageux sur le plan thérapeutique que les formulations moins coûteuses d'autres psychostimulants tels le méthylphénidate et la dexamphétamine.
- Malgré qu'Adderall XR améliore certains signes cliniques, en vertu d'échelles d'évaluation, chez les enfants, les adolescents et les adultes, par rapport au placebo, dans des essais cliniques de courte durée (< 4 semaines), aucun essai clinique randomisé au long cours ne s'est penché sur la question de savoir si cette constatation se traduit par une amélioration de paramètres d'importance clinique tels la qualité de vie, le rendement scolaire ou le comportement.
- Adderall XR en traitement de première intention n'est pas rentable. Le Comité a étudié la possibilité de couvrir Adderall XR en cas de maîtrise insuffisante des symptômes par le méthylphénidate ou la dexamphétamine. Toutefois, les essais

cliniques ne parviennent pas à démontrer qu'Adderall XR est efficace dans cette situation, encore moins rentable. Au vu de la prévalence et des répercussions de taille du THADA, le Comité estime qu'il serait important, faisable et conforme à l'éthique de mener un essai clinique auprès de patients qui n'ont pas répondu au méthylphénidate ou à la dexamphétamine.

Médicament

- Santé Canada a autorisé l'usage d'Adderall XR dans la prise en charge du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.
- Le médicament est disponible en capsules renfermant un mélange de dexamphétamine et de lévoamphétamine dans une proportion respective de 3:1, sous forme de granules de ces sels à libération immédiate et de granules à libération lente.
- Les teneurs des capsules d'Adderall XR sont de 5 mg, de 10 mg, de 15 mg, de 20 mg, de 25 mg et de 30 mg.

Trouble

Le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention est une affection permanente caractérisée par de fréquents épisodes d'inattention marquée, de l'hyperactivité et de l'impulsivité qui entravent le fonctionnement social, scolaire et professionnel.

Examen clinique

- Le PCEM a effectué deux études méthodiques d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu portant sur Adderall XR dans le traitement du THADA, l'une couvrant des essais auprès d'adolescents et d'adultes et l'autre, incluant des essais auprès d'enfants achevés après son premier examen en 2004.
- Deux essais cliniques satisfont les critères de sélection de l'étude méthodique auprès d'enfants, à savoir un essai de 18 jours comparant Adderall XR et l'atomoxétine dans un groupe de 215 enfants et un essai de trois semaines contrôlé par placebo en chassé-croisé comptant 52 enfants.

- Deux essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de quatre semaines satisfont les critères de sélection de l'étude méthodique chez les adolescents et les adultes, soit un dans chacun des groupes d'âge.

Résultats

Efficacité — Enfants

- Par rapport au placebo, Adderall XR améliore la conduite et l'attention des enfants, et amène de meilleurs résultats à un test de mathématique de 10 minutes.
- Les enfants traités par Adderall XR sont plus nombreux que les enfants du groupe du placebo à s'être beaucoup ou considérablement améliorés selon les cliniciens.
- Comparativement à l'atomoxétine, stimulant à action prolongée indiqué dans le THADA, Adderall XR amène une bien plus grande amélioration de la conduite et de l'attention, de meilleurs résultats au test de mathématique de 10 minutes, et les patients ainsi traités sont plus nombreux que les autres à voir leur état s'améliorer, beaucoup ou considérablement, selon l'évaluation des cliniciens.
- Du point de vue de l'amélioration de la qualité de vie, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre Adderall XR et l'atomoxétine.

Efficacité — Adolescents et adultes

- Les deux essais cliniques constatent une amélioration statistiquement significative en vertu d'une échelle d'évaluation des symptômes du THADA sous l'effet d'Adderall XR, comparativement au placebo.
- Les patients traités par Adderall XR sont plus nombreux que les autres à voir leur état s'améliorer, beaucoup ou considérablement, selon l'évaluation des cliniciens.
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le médicament et le placebo sous l'angle de la qualité de vie dans l'essai clinique qui examine ce paramètre.

Effets indésirables

- Dans aucun des essais cliniques il n'y a de différences statistiquement significatives entre les groupes quant à l'incidence des effets indésirables graves.
- Dans l'essai clinique auprès d'adultes, Adderall XR entraîne un plus grand nombre d'abandons pour cause d'effets indésirables que le placebo, et ce dans une proportion statistiquement significative.
- Les effets indésirables les plus courants d'Adderall XR sont l'insomnie, l'anorexie et la perte de poids.

Examen pharmacoéconomique

L'analyse pharmacoéconomique présentée par le fabricant a fait l'objet d'un examen critique.

Points saillants

- L'analyse coût-utilité du fabricant évalue Adderall XR dans deux scénarios : 1) en traitement de première intention par comparaison avec le méthylphénidate (à libération immédiate ou lente) et avec la dexamphétamine (à libération immédiate); 2) en traitement de deuxième intention ou par la suite comparativement à l'abstention thérapeutique chez les personnes intolérantes au méthylphénidate et à la dexamphétamine.
- Les examinateurs du PCEM ont relevé plusieurs lacunes dans l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant, dont l'utilisation d'une comparaison indirecte des données des essais; le fait qu'on tient compte des retombées sociales d'un point de vue hypothétique, l'extrapolation des données sur un horizon temporel de 50 ans et le manque de comparaison en ce qui concerne les solutions de rechange (p.ex. les formulations de méthylphénidate à action prolongée).
- Le coût quotidien du traitement par Adderall XR est de 2,75 \$ quelle que soit la dose. Ce coût est plus élevé que celui du méthylphénidate à libération immédiate (de 0,25 \$ à 0,50 \$ à une posologie allant de 20 mg à 40 mg par jour) et semblable à celui du méthylphénidate à libération prolongée (de 2,09 \$ à 3,38 \$ à une posologie variant de 18 mg à 54 mg par jour) ou à celui de la

dexamphétamine (de 0,52 \$ à 6,26 \$ à une posologie allant de 5 mg à 60 mg par jour).

Qu'est-ce que le PCEM ?

Le PCEM procède à des examens objectifs et rigoureux de l'efficacité clinique et de la rentabilité de médicaments afin d'offrir des recommandations quant au contenu de la liste des médicaments assurés aux régimes d'assurance médicaments publics (sauf celui du Québec).

APERÇU

Contexte

L'aperçu englobe trois rapports du PCEM sur les sels mixtes d'amphétamine à libération lente (Adderall XR) : le rapport d'examen clinique (étude méthodique des données probantes d'ordre clinique) de l'emploi du médicament chez les adolescents et les adultes (63 pages et 67 références), le rapport d'examen clinique du PCEM : étude méthodique des données probantes d'ordre clinique de l'emploi du médicaments chez les enfants (37 pages et 21 références) et le rapport d'examen pharmacoéconomique qui consiste en un examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant (21 pages et 27 références). Le PCEM destine ces rapports au Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM); celui-ci les examine avant de formuler sa recommandation quant à la couverture du médicament, à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics participants. Les examens ont pour but d'évaluer les données probantes les plus concluantes relevées par le PCEM, y compris les données transmises par le fabricant, disponibles à ce moment-là.

Le fabricant a eu le loisir d'exprimer ses observations à leur sujet et au sujet de cet aperçu. Le PCEM a tenu compte de cette rétroaction dans la rédaction de la version définitive de ces documents. Ceux-ci ont été rédigés à la lumière, le cas échéant, des renseignements confidentiels provenant du fabricant (voir [CDR Confidentiality Guidelines](#)), que le CCCEM a pris en considération avant de formuler sa recommandation. Après avoir pris connaissance du présent document, le fabricant n'a pas demandé la suppression d'information confidentielle.

Introduction

En novembre 2004, le CCCEM a examiné Adderall XR dans le traitement du THADA chez l'enfant de 6 à 12 ans, et il a recommandé alors de ne pas l'inscrire sur la liste des médicaments assurés. La demande de réexamen a été motivée par la décision de Santé Canada en 2007 d'approuver son utilisation dans le traitement du THADA chez l'adolescent (13 à 17 ans) ou chez l'adulte (18 ans ou plus), et par la parution des résultats de nouveaux essais cliniques auprès d'enfants.

Les capsules de sels mixtes d'amphétamine (Adderall XR) renferment un mélange de dexamphétamine et de lévoamphétamine dans une proportion respective de 3:1. Le médicament agirait en favorisant la libération de noradrénaline et de dopamine dans l'espace présynaptique et en bloquant la recapture de ces monoamines par le neurone présynaptique. Santé Canada a autorisé la commercialisation d'Adderall XR dans le traitement du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) de l'enfant, de l'adolescent ou de l'adulte. Le médicament se vend en capsules de 5 mg, de 10 mg, de 15 mg, de 20 mg, de 25 mg et de 30 mg. Les amphétamines ne sont pas d'usage recommandé chez l'enfant de moins de 6 ans. La dose initiale habituelle chez l'enfant de 6 à 12 ans est de 10 mg le matin; elle augmente à raison de 5 mg ou de 10 mg à intervalles hebdomadaires jusqu'à la dose maximale de 30 mg une fois par jour. Chez l'adolescent ou l'adulte, la dose initiale est de 10 mg une fois par jour; si nécessaire, elle peut aller de 5 mg ou de 10 mg à des intervalles hebdomadaires jusqu'au maximum de 20 mg par jour ou de 30 mg par jour pour certains cas.

L'*American Psychiatric Association* définit le THADA comme « un mode persistant d'inattention ou d'hyperactivité et d'impulsivité plus fréquent et plus marqué que ce que l'on observe

habituellement chez des personnes de même niveau de développement, présent avant l'âge de sept ans dans au moins deux environnements, qui entrave manifestement le développement sur les plans social, scolaire et professionnel »¹. Le THADA persiste tout au long de la vie, de l'enfance à l'âge adulte en passant par l'adolescence, dans la majorité des cas^{2,3}. Le trouble peut être diagnostiqué à l'adolescence ou à l'âge adulte, mais le diagnostic est alors difficile à poser en raison de l'absence d'information uniformisée (du système scolaire) sur le fonctionnement de la personne.

La prise en charge du THADA commence par le diagnostic précis, notamment le diagnostic différentiel et le relevé des affections concomitantes le cas échéant, et se poursuit par l'éducation du patient et de sa famille sur le trouble et les options de prise en charge, la gestion du comportement (à l'école, au travail et à la maison) et le traitement médicamenteux. Santé Canada a autorisé l'emploi des sels d'amphétamine mixtes, de la dexamphétamine, du méthylphénidate et de l'atomoxétine dans la prise en charge du THADA.

Examen clinique

Objectif

Évaluer l'effet d'Adderall XR sur l'évolution de l'état d'enfants (de 6 à 12 ans), d'adolescents (de 13 à 17 ans) et d'adultes atteints du THADA, par rapport aux traitements courants ou au placebo.

Méthode

L'annexe I précise la méthodologie de l'examen clinique des sels d'amphétamine mixtes à libération lente par le PCEM. Pour ce qui est de l'emploi du médicament chez les enfants, l'étude méthodique ne couvre que les essais cliniques achevés après le premier examen du PCEM en 2004.

Critères de sélection

Les études conformes aux critères de sélection énumérés au tableau 1 ont été retenues pour les besoins de l'examen.

Tableau 1 : Critères de sélection				
Structure de l'essai clinique	Population à l'étude	Interventions	Comparateurs appropriés*	Paramètres d'intérêt
ECR DI	Enfants (de 6 à 12 ans), adolescents (de 13 à 17 ans) et adultes atteints de THADA	SMA-LL aux doses recommandées, seuls ou combinés avec des mesures non pharmacologiques	Amphétamines (libération immédiate ou lente) Méthylphénidate (libération immédiate ou lente) Atomoxétine Placebo Thérapie	Mortalité EIG QdeV Comportement, état fonctionnel et fonction cognitive évalués par une méthode validée ACEI EI

			comportementale	Nombre d'abandons total
				Cessation du traitement

THADA =trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention; EI=effets indésirables; ECR DI=essai clinique comparatif et randomisé, à double insu; SMA-LL=sels mixtes d'amphétamine à libération lente; QdeV=qualité de vie; EIG=effets indésirables graves; ACEI=abandons pour cause d'effet indésirable.

*La prise en charge standard au Canada, qui peut comprendre des médicaments et d'autres interventions.

Résultats

Recherche documentaire (figures 1 et 2)

Figure 1 : Ordinoigramme QUOROM de la sélection des études — Enfants

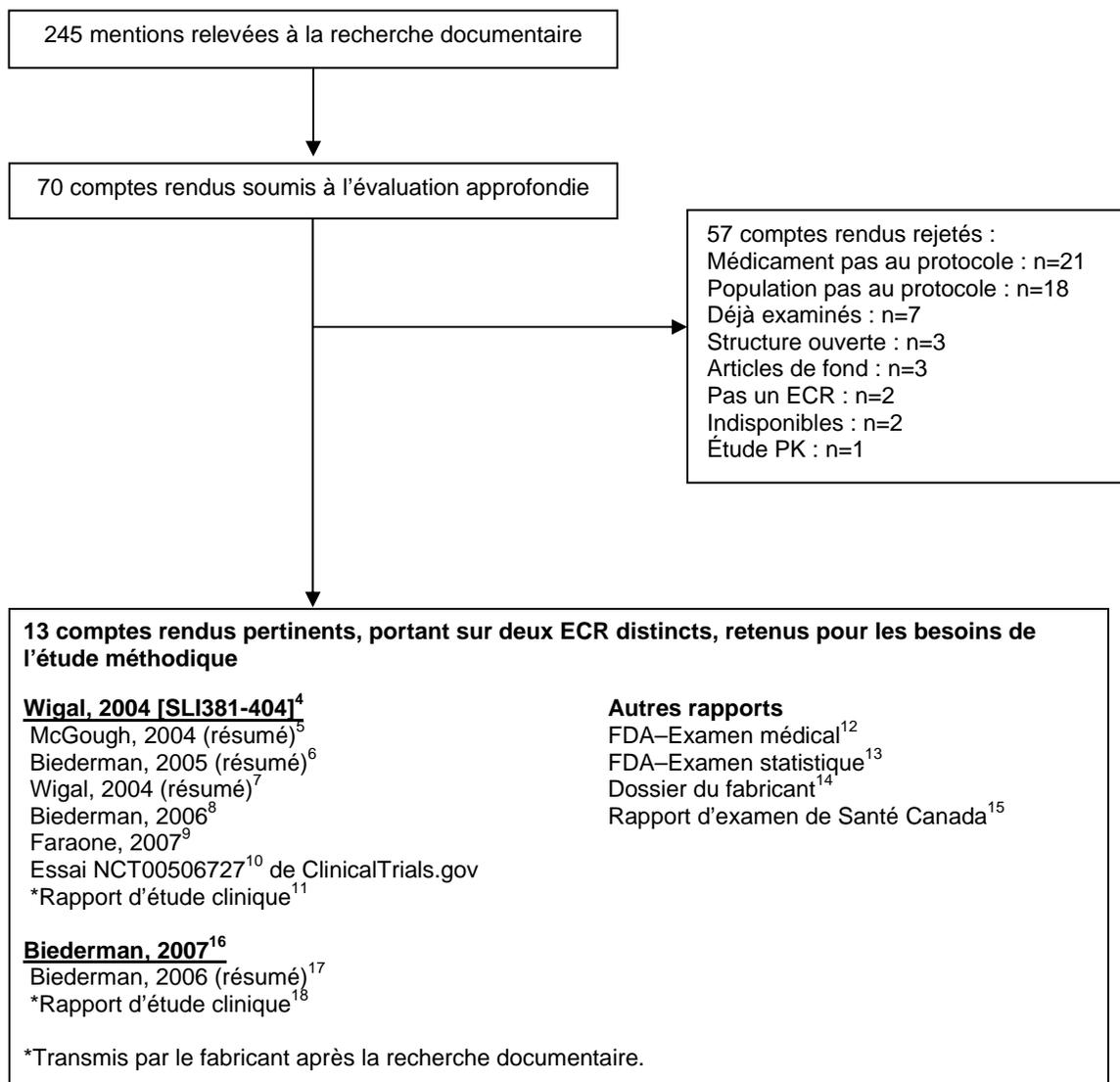
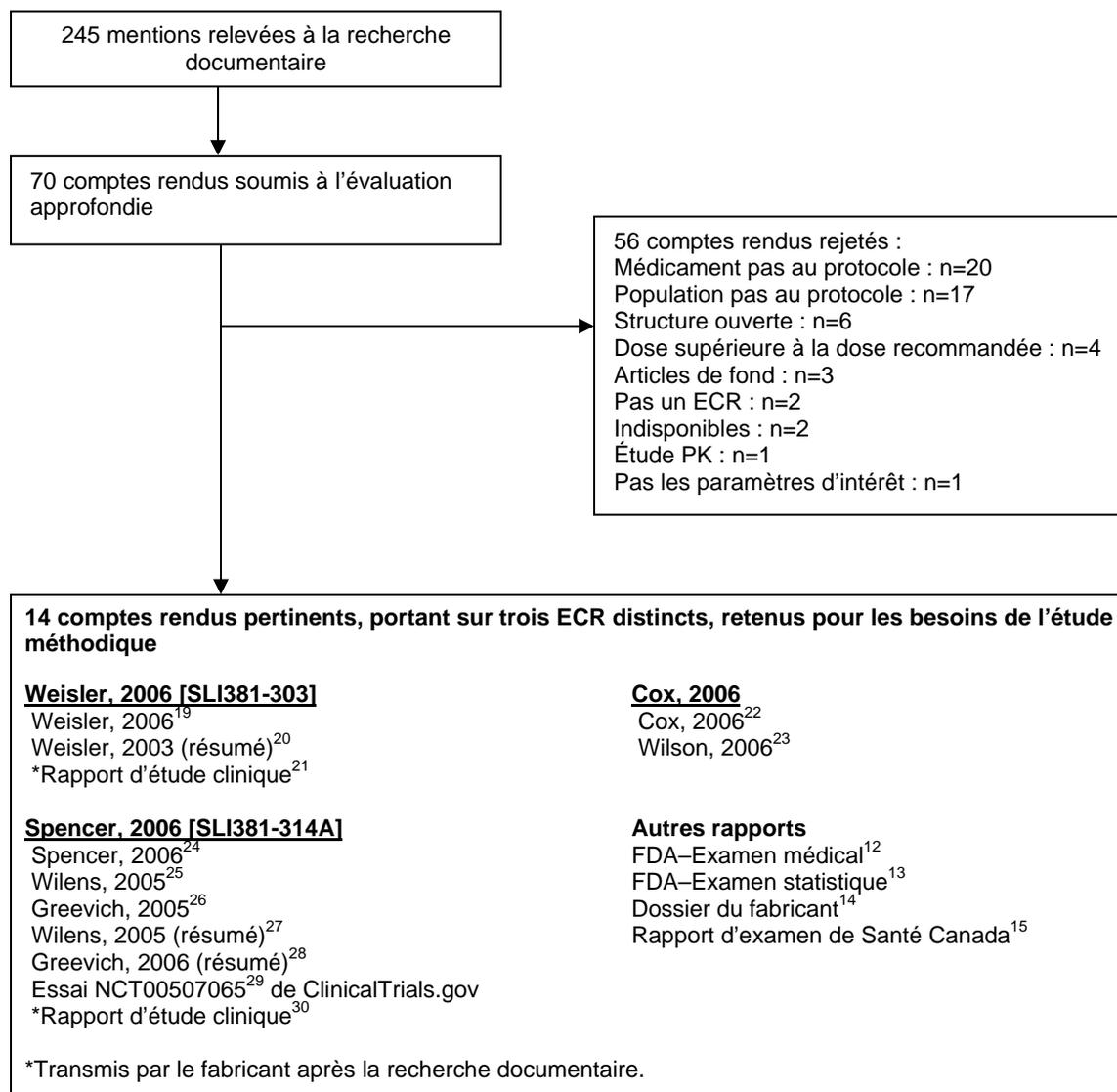


Figure 2 : Ordigramme QUOROM de la sélection des études — Adolescents et adultes



Résumé des données probantes

Caractéristiques des essais cliniques examinés — Enfants

Cette étude méthodique couvre deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), à double insu, comptant 267 participants au total. Les deux sont des essais de détermination de la supériorité. L'un⁴ d'eux, mené auprès de 215 enfants durant 18 jours, est à groupes parallèles et compare Adderall XR et l'atomoxétine aux doses maximales recommandées, tandis que l'autre¹⁶, qui compte 52 participants, est un essai en chassé-croisé de trois semaines comparant Adderall XR, la lisdexamphétamine et le placebo, en dose optimale. Vu que la amphétamine n'est pas disponible au Canada, l'étude méthodique ne prend en considération que les résultats des groupes d'Adderall XR et du placebo. Dans les deux essais, les participants sont des enfants âgés de 6 à 12 ans, qui ont répondu pour la vaste majorité à des psychostimulants ou à l'atomoxétine.

Caractéristiques des essais cliniques examinés — Adolescents et adultes

Trois ECR à double insu comptant 617 participants au total satisfont les critères de sélection de l'étude méthodique. Celle-ci se concentre sur deux essais, l'autre (n=35) étant de qualité incertaine, son seul critère de jugement est une épreuve de conduite simulée évaluée à l'aide d'un outil de validité inconnue. Les deux essais examinés sont des essais à groupes parallèles comparant Adderall XR (à raison de 10 mg à 30 mg) au placebo, l'un²⁴ ayant recruté des adolescents (de 13 à 17 ans), l'autre¹⁹ des adultes (18 ans ou plus); les deux sont d'une durée de quatre semaines, et ils comportent plusieurs groupes d'intervention où Adderall XR est administré à une dose supérieure à la dose recommandée dans la monographie; il n'est pas fait mention en détail des résultats de ces groupes dans le présent examen.

Résumé des résultats

Les résultats des essais cliniques auprès d'enfants sont présentés au tableau 2, alors que ceux auprès d'adolescents et d'adultes sont présentés au tableau 3.

Efficacité — Enfants

Par comparaison avec l'atomoxétine :

- La qualité de vie des enfants traités par Adderall XR et celle des enfants traités par l'atomoxétine, pendant 18 jours dans les deux cas, est sensiblement la même.
- Adderall XR diminue beaucoup plus les manifestations comportementales du THADA que ne le fait l'atomoxétine, comme en témoignent les sous-échelles de la conduite et de l'attention de l'échelle SKAMP (échelle de Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn et Pelham); respectivement -0,56 contre -0,13 ($p < 0,0001$) et -0,49 contre -0,08 ($p < 0,0001$).
- Le traitement par Adderall XR se traduit par de bien meilleurs résultats au test de mathématique de 10 minutes, par rapport à l'atomoxétine : 62 problèmes supplémentaires résolus contre 29 ($p < 0,0001$).
- Les participants traités par Adderall XR sont plus nombreux, dans une proportion remarquable, à voir leur état s'améliorer [grande ou très grande amélioration selon l'échelle d'amélioration en vertu de l'impression clinique globale (CGI-I)] que ceux traités par l'atomoxétine; 75 % contre 36 %.

Par comparaison avec le placebo :

- Au terme de la période d'évaluation, Adderall XR a amélioré la conduite et l'attention (diminution des scores SKAMP) par rapport au placebo : respectivement 0,8 contre 1,7 ($p < 0,0001$) et 1,2 contre 1,8 ($p < 0,0001$).
- Toujours au terme de l'évaluation, Adderall XR a amené de meilleurs résultats au test de mathématique de 10 minutes que le placebo : 129,4 problèmes résolus contre 84,6 ($p < 0,0001$).
- Les participants à qui l'on a administré Adderall XR sont bien plus nombreux à voir leur état s'améliorer que les personnes qui ont pris le placebo : 74 % contre 18 %.

Effets néfastes — Enfants

- Il n'y a pas eu de décès dans ni l'un ni l'autre des essais examinés, et un enfant traité par Adderall XR a manifesté une réaction indésirable grave (exacerbation de l'asthme).
- Il n'y a pas de différences notables entre Adderall XR et l'atomoxétine quant aux abandons pour cause d'effet indésirable (ACEI) : respectivement 6 % et 4 %; RR=1,5 (IC de 95 % de 0,4 à 5,2). Seul un participant (groupe du placebo) de l'essai en chassé-croisé a interrompu l'étude en raison d'un effet indésirable (gastroentérite).
- Les effets indésirables (EI) ont été plus fréquents avec Adderall XR qu'avec l'atomoxétine : respectivement 85 % et 73 % [RR=1,2 (IC de 95 % de 1,0 à 1,4)]. Ces effets indésirables plus fréquents sont la diminution de l'appétit ou l'anorexie et l'insomnie. Dans l'essai clinique en chassé-croisé, il n'y a pas de différences remarquables entre Adderall XR et le placebo quant aux EI : 18 % contre 15 % [RR=1,2 (IC de 95 % de 0,5 à 2,8)].
- Les effets indésirables cardiovasculaires potentiels (hausse de la pression artérielle ou du pouls, allongement du complexe QRS ou de l'intervalle QTc) se sont produits plus souvent avec Adderall XR qu'avec le placebo; ce n'est pas le cas si l'on compare avec l'atomoxétine.

Efficacité — Adolescents et adultes

- Il n'y a pas de différences marquées entre Adderall XR et le placebo, administrés durant quatre semaines, du point de vue de la qualité de vie des adultes¹⁹ : score moyen (écart-type) du questionnaire sur la qualité de vie et la satisfaction (Q-LES-Q) au terme de la période d'évaluation respectivement de 54,8 (0,88) et de 52,4 (0,92) ($p=0,29$).
- Par rapport au placebo, Adderall XR atténue les symptômes comportementaux, évalués selon l'échelle d'évaluation du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (échelle THADA), des adolescents [différence moyenne du changement par rapport au moment de référence (DM CMR) (IC de 95 %) : dose de 10 mg : -5,5 (-9,9 à -1,1); dose de 20 mg : -11,3 (-15,5 à -7,1); dose de 30 mg : -9,6 (-13,7 à -5,5)] et des adultes [DM au terme de la période d'évaluation (IC de 95 %) : -7,9 (-12,3 à -3,5)] après quatre semaines.
- Par rapport au placebo, Adderall XR réduit les symptômes comportementaux, évalués en vertu de la version abrégée de l'échelle Connors du THADA chez l'adulte – auto-évaluation (CAARS-S-S), des adultes [DM au terme de l'évaluation (IC de 95 %) : -3,4 (-6,0 à -0,8)] après quatre semaines.
- La proportion des participants présentant une amélioration clinique, déterminée par l'échelle d'amélioration selon l'impression clinique globale, après quatre semaine de traitement est beaucoup plus grande dans les groupes d'Adderall XR que dans les groupes du placebo, tant chez les adolescents [RR (IC de 95 %) : 10 mg : 1,9 (1,2 à 3,2); 20 mg : 2,5 (1,5 à 4,0); 30 mg : 2,6 (1,6 à 4,2)] que chez les adultes [RR (IC de 95 %) : 1,9 (1,2 à 3,1)].

Effets néfastes — Adolescents et adultes

- Aucun décès ni EIG ne sont survenus dans les essais cliniques examinés.
- Le nombre d'abandons total d'adolescents ou d'adultes ne diffère pas vraiment d'un groupe d'intervention à un autre. Dans l'essai clinique¹⁹ auprès d'adultes, les ACEI sont plus nombreux dans le groupe d'Adderall XR que dans le groupe du placebo : 14 % contre 2 % [RR (IC de 95 %) : 10 (1,2 à 81,0)].
- Dans les essais cliniques à groupes parallèles, les EI sont beaucoup plus fréquents dans le groupe d'Adderall XR que dans le groupe du placebo, à la fois chez les adolescents (à l'exception de ceux prenant le médicament à la dose de 10 mg par jour) [RR (IC de 95 %) : 20 mg et 30 mg : 1,3 (1,0 à 1,7)] et chez les adultes [RR (IC de 95 %) : 1,43 (1,1 à 1,8)]. Les EI les plus courants sont les mêmes chez les adolescents et les adultes (anorexie, insomnie), et ils surviennent plus fréquemment dans les groupes d'Adderall XR que dans les groupes sous placebo.
- Il n'y a pas de différences, soit cliniques, soit statistiques, entre Adderall XR et le placebo sous l'angle des modifications de l'électrocardiogramme ou de la pression artérielle, tant chez les adolescents que les adultes.
- Statistiquement, la perte de poids est beaucoup plus importante dans les groupes d'Adderall XR que dans les groupes du placebo durant les quatre semaines de traitement, que ce soit chez les adolescents ou les adultes. Chez les adolescents, le changement de poids moyen par rapport à la valeur de référence (écart-type) sous l'effet d'Adderall XR aux doses de 10 mg, de 20 mg et de 30 mg est respectivement de -0,5 kg (1,54), de -1,27 kg (1,68) et de -1,81 kg (1,77), alors que les participants prenant le placebo gagnent 0,68 kg; la différence moyenne entre Adderall XR et le placebo (IC de 95 %) est : 10 mg : -1,18 kg (-1,72 à -0,63); 20 mg : -1,95 kg (-2,54 à -1,36); 30 mg : -2,5 kg (-3,09 à -1,90). Chez les adultes, le changement de poids moyen par rapport à la valeur de référence (écart-type) sous l'effet d'Adderall XR est de -1,1 kg (1,8) et sous l'effet du placebo de +0,1 kg (2,7), et la différence moyenne (IC de 95 %) est de -1,2 kg (-2,0 à -0,4).

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

Tableau 2 : Résultats des essais cliniques — Enfants

	Wigal, 2004		Biederman, 2007	
Structure de l'étude (y compris l'état de publication)	<ul style="list-style-type: none"> • ECR DI à groupes parallèles d'enfants de 6 à 12 ans • Augmentation de dose forcée jusqu'à 30 mg par jour de SMA-LL ou 1,2 mg/kg/jour d'AMX • Durée = 18 jours • Publié en tout : Wigal⁴ 		<ul style="list-style-type: none"> • ECR DI en chassé-croisé auprès d'enfants de 6-12 ans • SMA-LL : augmentation jusqu'à dose optimale (10 à 30 mg/jour) avant randomisation • Durée de la période avant le chassé-croisé = 1 sem • Publié en tout : Biederman¹⁶ 	
	SMA-LL	AMX	SMA-LL	PL
Nombre de personnes randomisées	107	108	52	52
Nombre de personnes dans la population en ITT	102	101	50	50
Nombre d'abandons total : n (%)	14 (13)	11 (10)	0	2
Mortalité : n (%)	0	0	0	0
EIG : n (%)	1 (1)	0	0	0
Changement moyen de score du PedsQL par rapport au moment de référence	+7,1 p=0,65*	+7,9	NI	NI
Moyenne (ÉT) au terme de l'évaluation — conduite à l'échelle SKAMP — attention à l'échelle SKAMP	PI	PI	0,8 (0,7) p<0,0001* 1,2 (0,7) p<0,0001*	1,7 (1,2) 1,8 (0,8)
Changement moyen (ÉT) par rapport à référence — conduite à l'échelle SKAMP — attention à l'échelle SKAMP	-0,56 (0,70) p<0,0001* -0,49 (0,55) p<0,0001*	-0,13 (0,65) -0,08 (0,49)	PI	PI
Moyenne (ÉT) au terme de l'évaluation — questions répondues - MRGP — réponses justes - MRGP	PI	PI	133,6 (55,1) p<0,0001* 129,4 (51,8) p<0,0001*	88,7 (34,9) 84,6 (36,1)
Changement moyen (ÉT) par rapport à référence — questions répondues - MRGP — réponses justes - MRGP	+62,6 (39,8) p<0,0001* +61,6 (39,9) p<0,0001*	+30,5 (31,8) +29,0 (29,0)	PI	PI
CGIS-P — changement moyen (ÉT) p/r référence	-8,3 (6,8) p=0,09*	-6,6 (7,0)	PE	PE
CGI-I : n (%) très grande ou grande amélioration	76 (75) RR=2,1 (IC 95 % : 1,6 à 2,8)**	36 (36)	37 (74) RR=4,1 (IC 95 % : 2,2 à 7,6)**	9 (18)
ACEI : n (%)	7 (7)	4 (4)	0 (0)	1 (2)
EI : n (%)	91 (85)	79 (73)	9 (18)	8 (15)
Arrêt du traitement : n (%)	PI	PI	PI	PI

EI=effets indésirables; AMX=atomoxétine; CGI-I=échelle d'amélioration en vertu de l'impressions clinique globale; CGIS-P=version du parent de l'échelle Conners d'évaluation globale; ECR DI=essai clinique comparatif et randomisé à double insu; ITT=intention de traiter; SMA-LL=sels mixtes d'amphétamine à libération lente; p/r= par rapport; PE=pas examiné dans l'essai; PI=pas indiqué; MRGP=mesure du rendement global permanent (test de mathématique de 10 minutes); PedsQL=inventaire de la qualité de vie pédiatrique; PL=placebo; EIG=effets indésirables graves; ÉT=écart-type; SKAMP=échelle Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn et Pelham; RR=risque relatif; ACEI=abandons pour cause d'effet indésirable.

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

*Valeur p de la comparaison entre les SMA-LL et le comparateur (AMX ou PL).

** Risque relatif dans la comparaison entre les SMA-LL et l'AMX ou PL (analyse du PCEM).

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

Tableau 3 : Résultats des essais cliniques — Adolescents et adultes*

	Spencer, 2006				Weisler, 2006	
Structure de l'étude (y compris l'état de publication)	<ul style="list-style-type: none"> • ECR DI à groupes parallèles d'adolescents (13 à 17 ans) • Dose initiale des SMA-LL de 10 mg par jour dans tous les groupes de traitement actif; pour les adolescents randomisés dans groupes de dose plus élevée, la dose augmente de 10 mg/jour chaque semaine. • Durée = 4 semaines • Publié en tout : Spencer, 2006²⁴ • Seules les données sur les groupes où le médicament est administré aux doses recommandées sont présentées. 				<ul style="list-style-type: none"> • ECR DI à groupes parallèles d'adultes (18 ans ou plus) • Durée = 4 semaines • Publié en tout : Weisler, 2006¹⁹ • Seules les données sur les groupes où le médicament est administré aux doses recommandées sont présentées. 	
	SMA-LL 10 mg	SMA-LL 20 mg	SMA-LL 30 mg	PL	SMA-LL 20 mg	PL
Nombre de personnes randomisées	N=56	N=56	N=58	N=54	N=66	N=64
Nombre de personnes dans population en ITT	N=54	N=53	N=58	N=52	N=64	N=60
Nombre d'abandons total : n (%)	7 (13)	5 (9)	3 (5)	4 (7)	19 (29)	22 (34)
Qualité de vie Score moyen (ÉT) au Q-LES-Q au terme de l'évaluation	PE	PE	PE	PE	54,8 (0,88) p=0,29**	52,4 (0,92)
Score total à l'échelle THADA Score moyen (ÉT) au terme de l'év.	20,0 (11,8)	13,3 (10,3)	16,1 (11,0)	25,7 (13,4)	18,5 (12,5) p=0,001**	26,4 (12,2)
Score total à l'échelle THADA Changement moyen (ÉT) par rapport à la valeur de référence	-14,9 (12,1) p=0,004**	-20,7 (11,2) p<0,0001**	-19,0 (11,1) p<0,0001**	-9,4 (10,6)	PI	PI
Échelle CAARS-S-S Score moyen (ÉT) au terme de l'évaluation	PE	PE	PE	PE	14,9 (6,9) p=0,002**	18,3 (7,5)
CGI-I : n (%) très grande ou grande amélioration	28 (52) p<0,01**	35 (66) p<0,001**	41 (71) p<0,001**	14 (27)	32 (50) p=0,012**	16 (27)
ACEI : n (%)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	9 (14)	1 (2)
EI : n (%)	35 (63)	43 (77)	45 (78)	32 (59)	56 (85)	38 (59)
Arrêt du traitement : n (%)	6 (11)	4 (7)	2 (4)	2 (4)	PI	PI

Échelle THADA = échelle d'évaluation du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention; EI=effets indésirables; CAARS-S-S=version abrégée de l'échelle Connors d'évaluation du THADA chez l'adulte – auto-évaluation; CGI-I=échelle d'amélioration en vertu de l'impression clinique globale; ECR DI=essai clinique comparatif et randomisé, à double insu; ITT=intention de traiter; SMA-LL=sels mixtes d'amphétamine à libération lente; PE=pas examiné dans l'essai; PI=résultats pas indiqués dans les documents publiés ou inédits mis à la disposition du PCEM; PL=placebo; Q-LES-Q=questionnaire sur la qualité de vie et la satisfaction; EIG=effets indésirables graves; ÉT=écart-type; WDAE=abandons pour cause d'effet indésirable.

*Les données de Cox 2006²² ne figurent pas dans le tableau car le seul critère de jugement ou paramètre d'intérêt de l'essai est un test de conduite simulé.

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

** Valeurs p de la comparaison entre les SMA-LL et le placebo.

Note : Aucun décès, ni EIG, ne sont survenus dans ces essais.

Discussion

Essais cliniques auprès d'enfants

Efficacité :

Dans ce présent examen d'Adderall XR, le PCEM comble une lacune de son premier examen du médicament en prenant en considération un essai clinique qui oppose Adderall XR à un comparateur actif disponible au Canada – l'atomoxétine. (L'annexe II renferme de l'information sur les comparateurs.) L'efficacité d'Adderall XR, comparativement au placebo, dans l'atténuation des manifestations comportementales (selon l'échelle SKAMP) et dans l'amélioration du rendement scolaire (selon le test de mathématique de 10 minutes) est du même ordre que ce qui a été constaté déjà. Le test de mathématique de 10 minutes, outil de mesure du rendement global permanent (MRGP), évalue le rendement scolaire, sans que l'on sache cependant si cette mesure ponctuelle reflète le rendement scolaire à long terme. Adderall XR diminue, dans une proportion statistiquement significative, les symptômes comportementaux et améliore, toujours de façon statistiquement significative, le rendement scolaire (échelle SKAMP et test de mathématique de 10 minutes), comparativement à l'atomoxétine.

Néanmoins, il importe de tenir compte des limites des nouveaux essais cliniques examinés. D'abord et avant tout, ces essais sont très brefs (trois semaines au maximum) et la corrélation entre l'amélioration à court terme du comportement et du rendement scolaire et l'évolution du patient à long terme, notamment quant à sa réussite scolaire ou à sa qualité de vie, n'a pas été établie par des ECR. L'identification éventuelle des participants des divers groupes d'intervention par les manifestations physiologiques propres à chacun des médicaments restreint la validité interne des résultats. Le cadre de l'essai clinique et la sélection des participants selon certains critères (stabilité du régime psychostimulant, pas d'antécédents d'échec aux traitements à l'étude, exclusion des personnes atteintes de maladies concomitantes) compromettent la possibilité d'appliquer les résultats au « monde réel » d'utilisation d'Adderall XR.

Effets néfastes :

Le fait qu'aucun décès et que seuls quelques EIG et ACEI aient été observés n'a rien de surprenant compte tenu de l'âge des participants (enfants) et de la brièveté des essais. Les EI sont mentionnés, et ce sont les mêmes (nature et fréquence) que ceux dont fait état l'examen original du PCEM. Le nombre de participants éprouvant un EI est sensiblement plus élevé dans les groupes d'Adderall XR que dans les groupes de l'atomoxétine, et certains EI (baisse de l'appétit ou anorexie et insomnie) semblent plus fréquents avec Adderall XR qu'avec les comparateurs. En raison de la brièveté des essais cliniques, nous ne disposons pas de données probantes issues d'ECR sur l'innocuité à long terme du médicament.

Compte tenu des effets pharmacologiques connus de l'Adderall XR et des rares rapports de mort subite, les effets du médicament sur le système cardiovasculaire méritent une attention particulière. Wigal ne constate pas de différence importante entre l'Adderall XR et l'amoxétine en ce qui a trait aux signes vitaux (pression artérielle et pouls), ce qui n'est pas surprenant compte tenu de la pharmacologie similaire des deux agents. Par contre, on note une différence importante entre l'Adderall XR et le placebo en ce qui concerne la pression, le pouls et les intervalles QRS et QT. Cependant, cette différence est sans importance clinique. Pour avoir des données probantes et concluantes sur l'incidence accrue des rares effets

indésirables graves, tels que la mort subite, effets indésirables qui ont donné lieu à une application de la réglementation concernant les ventes d'Adderall XR et des autres médicaments pour le THADA, il faut procéder à des essais cliniques qui se basent sur des échantillons beaucoup plus grands que ceux avec lesquels on travaille ou on travaillera. Ainsi les données probantes dont on dispose proviennent des analyses rétrospectives qui se basent sur des systèmes d'établissement de rapports sur les effets indésirables.

Autres considérations :

- Nous n'avons pas répertorié d'essais cliniques admissibles auprès d'enfants au regard du critère de remboursement auquel voudrait se soumettre le fabricant : « lorsqu'une cure de méthylphénidate ou de dexamphétamine, à libération immédiate ou lente, n'a pas débouché sur la maîtrise des symptômes ». Aucun des essais cliniques examinés n'a recruté ces cas; même qu'un des critères de sélection d'un essai précise que le régime psychostimulant doit être stable. L'autre essai clinique a exclus les enfants n'ayant pas répondu à Adderall XR ou à l'atomoxétine.

Essais cliniques auprès d'adolescents et d'adultes

Efficacité :

Les deux essais cliniques à groupes parallèles (un auprès d'adolescents, l'autre auprès d'adultes) n'opposent pas Adderall XR à un comparateur actif (l'annexe II renferme de l'information sur les comparateurs), sont de brève durée (quatre semaines) et ne se penchent que sur le comportement. Les deux constatent qu'Adderall XR améliore le comportement (à des doses allant de 10 mg à 30 mg), comparativement au placebo, selon l'évaluation des chercheurs (échelle THADA) et celle des participants (CAARS-S-S). De même, les participants prenant Adderall XR sont plus nombreux à voir leur état s'améliorer que les participants prenant le placebo, selon l'échelle CGI-I : le RR va de 1,9 à 2,6. L'échelle CGI-I ne se base pas sur l'évaluation des symptômes ou sur le comportement pas encore évalué, en tenant compte de toutes les données dont on dispose (comme l'échelle THADA ou celle des participants, CAARS-S-S). Ainsi, la proportion, nettement supérieure, de participants du groupe traité avec Adderall XR chez lesquels on note une amélioration clinique reflète les scores, beaucoup plus bas, de l'échelle d'évaluation des symptômes de ces participants. La validité et la fiabilité de l'échelle CGI-I n'est pas aussi clairement établie que celle des autres échelles d'évaluation du THADA. Cette échelle cependant a une validité apparente, sans oublier que les patients et les cliniciens la comprennent facilement. Seulement un essai, celui de Weisler, choisit la qualité de vie comme critère de jugement. Cependant, étant donné la brièveté de l'essai, ce résultat non significatif ne surprend pas.

Dans l'un des essais, le taux d'abandons est de près de 30 %; il n'y a pas cependant de différence sur ce point entre les groupes d'intervention. L'identification éventuelle des participants des groupes par les effets physiologiques particuliers des stimulants demeure un risque susceptible d'ébranler la validité interne. Ces essais sont de portée limitée en raison de l'absence de données sur l'évolution fonctionnelle à long terme (rendement à l'école ou au travail, par exemple).

Effets néfastes :

L'absence de décès et d'EIG n'est pas étonnante en raison de la brièveté des essais cliniques. Le nombre d'ACEI dans le groupe d'Adderall XR administré durant quatre semaines n'est pas le même dans les deux essais (2 % dans l'essai auprès d'adolescents, 14 % dans celui mené auprès d'adultes). L'écart pourrait tenir à la dose initiale plus élevée dans l'essai chez les adultes ou à une différence réelle entre les adolescents et les adultes quant à la sensibilité au médicament. Les EI dans l'ensemble sont beaucoup plus nombreux dans les groupes sous Adderall XR que dans les groupes sous placebo; les EI plus fréquents sont particulièrement l'anorexie, l'insomnie et la perte de poids. Des effets que rapportent également d'autres études sur des psychostimulants dans le THADA .

En ce qui concerne l'évaluation cardiovasculaire, aux doses recommandées, il y a peu de différences significatives entre le placebo et l'Adderall XR du point de vue statistique. Il faut noter cependant que deux patients, traités avec Adderall XR, se sont retirés à cause de tachycardie. Les effets sur le système cardiovasculaire et sur le psychique demeurent au centre de l'attention et Santé Canada a émis une mise en garde contre les effets indésirables du médicament à cet effet.

Autres considérations :

- Nous n'avons pas répertorié d'essais cliniques admissibles auprès d'adolescents ou d'adultes au regard du critère de remboursement auquel voudrait se soumettre le fabricant : « lorsqu'une cure de méthylphénidate ou de dexamphétamine, à libération immédiate ou lente, n'a pas débouché sur la maîtrise des symptômes ».

Examen pharmacoéconomique

Contexte

Le PCEM procède à l'examen critique de l'évaluation économique du fabricant, notamment sur les plans de la qualité et de la validité, dont le caractère approprié de la méthode, des hypothèses et des éléments pris en compte, et des résultats. Le cas échéant, le PCEM peut ajouter de l'information sur la rentabilité du médicament, provenant d'autres sources ou découlant de l'application du modèle économique à d'autres scénarios.

Objectif de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant

- Évaluer la rentabilité d'Adderall XR dans la prise en charge d'enfants, d'adolescents et d'adultes aux prises avec le THADA , par comparaison avec d'autres stimulants assurés par les régimes d'assurance médicaments publics du Canada.

Résumé de l'exposé pharmacoéconomique du fabricant

Le fabricant a effectué une analyse coût-utilité d'Adderall XR dans la prise en charge des symptômes du THADA , en considérant de façon distincte les enfants (de 6 à 12 ans), les adolescents (de 13 à 17 ans) et les adultes (18 ans ou plus). Adderall XR est évalué dans deux scénarios : 1) en tant que traitement de première intention par comparaison avec le méthylphénidate (à libération immédiate ou lente) et la dexamphétamine (à libération immédiate); 2) en tant que traitement de deuxième intention ou d'intention subséquente par comparaison avec l'abstention thérapeutique chez des patients intolérants au méthylphénidate

ou à la dexamphétamine. Ce dernier scénario s'applique à la population pour qui le fabricant demande que son médicament soit remboursé. La modélisation pharmacoéconomique comporte deux volets : une modélisation à brève échéance et une modélisation à longue échéance. La modélisation à brève échéance évalue la réponse des patients en fonction de l'échelle CGI-I qui définit la réponse sous forme de « grande amélioration » ou de « très grande amélioration ». Les répondants passent à la modélisation Markov à longue échéance (50 ans), laquelle suppose qu'ils manifesteront cette réponse durant le reste de la période – les issues de la modélisation à longue échéance ne dépendent pas du traitement initial. Les années de vie pondérées par la qualité (QALY) gagnées sont calculées d'après les coefficients d'utilité appliqués aux personnes qui répondent au traitement. Les coûts et les issues durant la vie entière sont établis selon les conséquences potentielles du THADA (p. ex., trouble d'apprentissage, accident de la route et comportement criminel). L'analyse adopte la perspective sociétale.

Les données sur les taux de réponse à Adderall XR proviennent d'essais cliniques publiés^{4,19,31-34}, lesquels ont été regroupés selon leur population respective (enfants, adolescents ou adultes). Les taux de réponse au méthylphénidate et à la dexamphétamine sont issus d'une évaluation technologique (ETS)³¹ du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) et d'autres essais cliniques publiés³⁵⁻⁴⁵. Les coefficients d'utilité applicables aux enfants et aux adolescents proviennent du rapport d'évaluation de NICE, tandis que les coefficients des adultes s'inspirent de ceux de l'étude QUEST⁴⁶. Les taux de probabilité des conséquences du THADA (accident de la route, trouble d'apprentissage et blessures physiques) ont été tirés de la documentation⁴⁷⁻⁵⁰. L'information sur l'utilisation des ressources liée au traitement médicamenteux et sur les services médicaux provient des gouvernements de l'Ontario et du Québec.

Comparaison de coûts

Le PCEM illustre aux tableaux 4 (enfants et adolescents) et 5 (adultes) la comparaison, sous l'angle du coût du traitement, entre Adderall XR et les traitements comparateurs jugés appropriés par des cliniciens experts. Les comparateurs sont ce qui est recommandé ou en usage dans la pratique. Les coûts sont les prix courants des fabricants, à moins d'indication contraire.

Tableau 4 : Comparaison de coût entre Adderall XR et les traitements comparateurs — enfants et adolescents					
Médicament / comparateur	Teneur	Présentation	Prix (\$) Régime d'assurance	Posologie quotidienne moyenne*	Coût quotidien moyen (\$)
Sels mixtes d'amphétamine à libération lente (Adderall XR) [†]	5 mg	Capsules à libération lente	2,7500	10 mg à 30 mg par jour chez les enfants	2,75
	10 mg		2,7500		
	15 mg		2,7500	10 mg à 20 mg par jour chez les adolescents	2,75
	20 mg		2,7500		
	25 mg		2,7500		
	30 mg		2,7500		
Méthylphénidate (Ritalin et génériques)	10 mg	Comprimés	0,1262	20 mg à 40 mg par jour en dose fractionnée	0,25 à 0,50
Méthylphénidate	20 mg	Comprimés	0,3364	20 mg à 40 mg par	0,34 à 0,68

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

(Ritalin SR)		à action prolongée		jour en dose fractionnée	
Méthylphénidate OROS (Concerta)	18 mg 36 mg 54 mg	Comprimés à action prolongée	2,0889 [†] 2,7325 [‡] 3,3760 [‡]	18 mg à 54 mg une fois par jour	2,09 à 3,38
Méthylphénidate à libération contrôlée (Biphentin)**	10 mg 15 mg 20 mg 30 mg 40 mg 50 mg 60 mg 80 mg	Capsules	0,6500 0,9300 1,2000 1,6500 2,1000 2,5500 3,0000 3,9000	10 mg à 60 mg	0,65 à 3,00
Dexamphétamine (Dexedrine)	5 mg	Comprimés	0,5214	5 mg à 60 mg par jour en dose fractionnée	0,52 à 6,26
Dexamphétamine (Dexedrine Spansules)	10 mg	Capsules à action prolongée	0,7892 [†]	10 mg à 60 mg par jour	0,79 à 3,86
Atomoxétine (Strattera)**	10 mg 18 mg 25 mg 40 mg 60 mg	Capsules	3,9800 3,9800 3,9800 3,9800 3,9800	40 mg ^{††}	3,98

OROS=système de libération contrôlée par osmose.

Source : Liste des médicaments assurés du Programme de médicaments de l'Ontario en vigueur au 12 février 2008, à moins d'indication contraire.

*Posologie tirée du Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques à moins d'indication contraire.

†Dossier du fabricant (Shire Canada Inc.)

‡McKesson Canada Price

**D'après le Pharma Pricing Buyers' Guide en vigueur en janvier 2008.

††Posologie recommandée : 1,2 mg/kg/jour (maximum de 1,4 mg/kg/jour), basé sur le poids net de 33 kg, observé dans les essais cliniques.

Tableau 5 : Comparaison de coût entre Adderall XR et les traitements comparateurs – adultes

Médicament / comparateur	Teneur	Présentation	Prix (\$) Régime d'assurance	Posologie quotidienne moyenne*	Coût quotidien moyen (\$)
Sels mixtes d'amphétamine à libération lente (Adderall XR)[†]	5 mg	Capsules	2,7500	10 mg à 20 mg	2,75
	10 mg		2,7500		
	15 mg		2,7500		
	20 mg		2,7500		
	25 mg		2,7500		
	30 mg		2,7500		
Atomoxétine (Strattera) [‡]	10 mg	Capsules	3,9800	60 mg à 80 mg	3,98 à 7,96
	18 mg		3,9800		
	25 mg		3,9800		
	40 mg		3,9800		
	60 mg		3,9800		
Médicaments employés hors indications					
Méthylphénidate (Ritalin et génériques)	10 mg	Comprimés	0,1262	20 mg à 60 mg	0,25 à 0,76
Méthylphénidate à libération lente (Ritalin SR)	20 mg	Comprimés à libération lente	0,3364	20 mg à 60 mg	0,34 à 1,01
Méthylphénidate OROS (Concerta)	18 mg	Comprimés	2,0889**	18 mg à 54 mg	2,09 à 3,38
	36 mg		2,7325**		
	54 mg		3,3760**		
Méthylphénidate à libération contrôlée (Biphentin) [†]	10 mg	Capsules	0,6500	10 mg à 80 mg	0,65 à 3,90
	15 mg		0,9300		
	20 mg		1,2000		
	30 mg		1,6500		
	40 mg		2,1000		
	50 mg		2,5500		
	60 mg		3,0000		
	80 mg		3,9000		
Dexamphétamine (Dexedrine)	5 mg	Comprimés	0,5214	10 mg à 40 mg	1,04 à 4,17

OROS=système de libération contrôlée par osmose.

Source : Liste des médicaments assurés du Programme de médicaments de l'Ontario en vigueur au 12 février 2008, à moins d'indication contraire.

*Posologie tirée du Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques à moins d'indication contraire.

†Dossier du fabricant (Shire Canada Inc.)

‡Pharma Pricing Buyers' Guide en vigueur en janvier 2008

**McKesson Canada Price

Résultats présentés par le fabricant

Le tableau 6 renferme les résultats de l'évaluation économique du fabricant, sous forme de coût supplémentaire la QALY, d'Adderall XR en traitement de première intention comparativement à d'autres options thérapeutiques, chez les enfants, les adolescents et les adultes.

Tableau 6 : Coût supplémentaire de la QALY d'Adderall XR en traitement de première intention comparativement à d'autres traitements

	Enfants	Adolescents	Adultes
Méthylphénidate (à libération immédiate)	106 800 \$	70 700 \$	187 600 \$
Méthylphénidate (à libération lente)	Adderall XR est plus coûteux et produit plus de QALY	Adderall XR est économique	5 700 \$
Dexamphétamine (à libération immédiate)	Adderall XR est plus coûteux et produit moins de QALY	Adderall XR est plus coûteux et produit moins de QALY	Adderall XR est moins coûteux et produit moins de QALY

QALY=années de vie pondérées par la qualité

À titre de traitement de deuxième intention ou d'intention subséquente, l'Adderall XR se traduit par un coût de la QALY d'environ 19 000 \$ dans tous les groupes d'âge, comparativement à l'abstention thérapeutique.

Discussion sur l'analyse pharmacoéconomique

En examinant l'évaluation du fabricant, les examinateurs ont noté ce qui suit :

- *Absence de données probantes issues d'ECR sur Adderall XR en tant que traitement de deuxième intention ou d'intention subséquente* : Les cliniciens examinateurs du PCEM n'ont pas recensé d'essais cliniques sur l'utilisation d'Adderall XR en cas d'échec du méthylphénidate et de la dexamphétamine ou d'intolérance à ces médicaments. La modélisation pharmacoéconomique suppose que le taux de réponse à Adderall XR en traitement de première intention, observé dans les essais cliniques, s'applique en cas d'échec du méthylphénidate et de la dexamphétamine ou d'intolérance à ces médicaments. Il est possible que ces patients soient moins susceptibles de répondre à Adderall XR ou qu'ils soient tout aussi intolérants à ce médicament (qui se range dans la même classe de médicaments).
- *Données cliniques comparatives limitées* : Au vu de l'absence d'ECR comparatifs sur Adderall XR, il a fallu s'en remettre à des comparaisons indirectes, et regrouper les essais contrôlés par placebo aux fins d'évaluation. Le regroupement des données comporte certaines limites qui entachent l'interprétation des résultats. Le fabricant tient compte d'un essai clinique sur la formulation à libération immédiate des sels d'amphétamine mixtes, duquel il s'inspire pour calculer le taux de réponse des adultes³⁴. De plus, le fabricant analyse de façon distincte les enfants et les adolescents, mais les données agrégatives ne permettent pas forcément d'établir la distinction. Les données provenant du rapport de NICE ne distinguent pas les enfants des adolescents, et plusieurs essais cliniques^{31,38-40} ne présentent que des résultats combinés sur les enfants et les adolescents. Par conséquent, l'interprétation des résultats est difficile étant donné l'hétérogénéité des essais cliniques contrôlés par placebo regroupés. Le fabricant n'a pas relevé d'essais cliniques menés auprès d'adolescents qui examinent la dexamphétamine; nous ne savons donc pas précisément quelles sont les données utilisées aux fins de l'analyse des sels d'amphétamine mixtes par comparaison avec la dexamphétamine dans ce groupe d'âge. Enfin, devant l'absence d'essais cliniques de longue durée, le fabricant suppose que la

réponse thérapeutique se maintient durant la vie du patient. L'hypothèse est de taille, et elle ne tient pas compte de la variation possible de la maîtrise symptomatique durant la vie du patient, qui passe de l'enfance à l'âge adulte, par exemple.

- *Importance des différences entre les traitements sur le plan du taux de réponse* : Par suite du recours à la comparaison indirecte des données probantes cliniques, le fabricant en arrive à de vastes intervalles de confiance se chevauchant, associés aux taux de réponse aux traitements¹⁴. De plus, le calcul des QALY est fondé sur la réponse thérapeutique, et les intervalles de confiance qui se rapportent aux estimations de QALY ne sont pas mentionnés. Compte tenu des taux de réponse semblables, les QALY que procurent les traitements devraient être du même ordre. Ainsi, plutôt que d'affirmer qu'Adderall XR domine les comparateurs, il serait plus approprié de dire qu'Adderall XR occasionne des coûts moindres tout en produisant autant de QALY.

Résumé des examens clinique et pharmacoéconomique

Chez les enfants

Adderall XR :

- réduit beaucoup les symptômes du THADA en vertu d'instruments de mesure courants, dont la conduite et l'attention selon l'échelle SKAMP et le rendement au test de mathématique de 10 minutes, et il accroît le nombre d'enfants manifestant une amélioration clinique comparativement au placebo ou à l'atomoxétine;
- n'améliore pas vraiment plus la qualité de vie que l'atomoxétine après 18 jours de traitement.

Le lien entre le comportement de ces paramètres à court terme et l'évolution à long terme de l'état du patient, notamment sur les plans de la réussite scolaire ou de la qualité de vie, est inconnu.

Chez les adolescents et les adultes

Adderall XR :

- atténue les manifestations comportementales et amène une amélioration clinique chez un plus grand nombre de personnes en quatre semaines que ne le fait le placebo;
- n'améliore pas vraiment plus la qualité de vie en quatre semaines que le placebo.

Le lien entre le comportement de ces paramètres à court terme et l'évolution à long terme de l'état du patient, notamment sur les plans de la réussite scolaire ou de la qualité de vie, est inconnu.

En général

- Les EIG et les ACEI sont peu nombreux, mais les essais cliniques examinés sont brefs.
- Les EI les plus courants imputables à Adderall XR sont l'anorexie, l'insomnie et la perte de poids. Peu d'incidents cardiovasculaires ont été rapportés, mais ce risque est à prendre en considération avec les médicaments d'usage autorisé dans le traitement du THADA .

- Chez les enfants, les adolescents ou les adultes, Adderall XR, aux doses recommandées, coûte 2,75 \$ par jour. Il est beaucoup plus coûteux que certaines options, dont le méthylphénidate, mais il est sensiblement du même prix que le méthylphénidate à libération lente et la dexamphétamine et moins coûteux que l'atomoxétine.

Recommandation finale du CCCEM — parue le 25 juin 2008

À la suite de l'examen minutieux des rapports clinique et pharmacoéconomique du PCME, et des délibérations à ce sujet, le CCCEM recommande qu'Adderall XR ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés.

ANNEXE I : Méthodologie de l'examen clinique du PCEM

Méthode

Examineurs

- Deux examinateurs du PCEM possédant de l'expertise clinique, en collaboration avec un spécialiste externe en neurologie qui soigne des enfants, des adolescents et des adultes affligés du THADA, ont effectué l'étude méthodique d'essais cliniques et rédigé le résumé.
- Un examinateur du PCEM a rédigé la section des autres sujets.
- Le spécialiste externe en neurologie s'est chargé de la section des renseignements généraux sur le trouble.

Étude méthodique

Protocole

- Le protocole a été élaboré par les deux examinateurs du PCEM possédant de l'expertise clinique et le clinicien expert externe en consultation avec des examinateurs spécialistes en pharmacoeconomie internes et externes. Des membres du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) ont également participé à la mise au point du protocole.

Méthodes de la recherche documentaire

- La recherche documentaire a été exécutée par un spécialiste de l'information du PCEM en vertu d'une stratégie de recherche approuvée par des pairs.
- La documentation publiée a été relevée en consultant les bases de données bibliographiques suivantes : BIOSIS Previews, EMBASE, PsycINFO et MEDLINE par l'intermédiaire d'Ovid, et la Bibliothèque Cochrane (numéro 4, 2007) par l'entremise de Wiley InterScience.
- Dans la mesure du possible, la recherche a été limitée aux essais chez l'humain. Aucune restriction d'année ou de langue de publication n'a été imposée. La recherche initiale a pris fin le 19 décembre 2007. Un système d'alerte périodique a été établi pour actualiser la recherche jusqu'à la réunion du CCCEM le 17 avril 2008.
- La littérature grise a été recensée en consultant le site Web d'organismes de réglementation, d'organismes d'évaluation de technologies de la santé et d'organismes connexes, et des registres d'essais cliniques. Google^{MC} et d'autres moteurs de recherche ont été mis à contribution pour repérer de l'information dans le Web, notamment des actes de conférence.
- En outre, le PCEM a communiqué avec le fabricant du médicament pour obtenir de l'information supplémentaire sur les données inédites.

Choix des études

- En toute indépendance l'un de l'autre, les examinateurs ont sélectionné les études en appliquant les critères de sélection déterminés au préalable. Les articles jugés potentiellement pertinents par l'un ou l'autre des examinateurs ont été rassemblés. Les

examineurs ont procédé, chacun de son côté, au choix final, et les divergences d'opinion ont été réglées par la discussion.

Critères de sélection

- Les études conformes aux critères de sélection énumérés au tableau 1 du présent rapport ont été retenues pour les besoins de l'étude méthodique.

Évaluation de la qualité

- Les deux examinateurs du PCEM possédant de l'expertise clinique ont évalué de façon critique les biais dans les essais cliniques.

Technique analytique

- L'étude méthodique de l'emploi d'Adderall XR chez les enfants a été restreinte aux essais cliniques terminés après l'examen original du PCEM en 2004.
- Les données ont été puisées dans la documentation publiée et la documentation inédite transmise par le fabricant. Dans le cas des paramètres binaires, les examinateurs cliniciens ont calculé le risque relatif et l'intervalle de confiance de 95 % à l'aide de la version 4.2.10 du logiciel Review Manager. Pour ce qui est des paramètres mesurés à l'aide d'une échelle d'intervalle, les examinateurs ont confié le calcul de la différence moyenne et de l'intervalle de confiance de 95 % à la version 2.1.10 du logiciel Confidence Interval Analysis. En ce qui concerne les enfants, les données pertinentes en vue de l'analyse par paires de l'essai clinique en chassé-croisé n'étaient pas disponibles, c'est donc l'analyse sans appariement qui a débouché sur le calcul de la différence moyenne et de l'intervalle de confiance de 95 %. Les données n'ont pas été regroupées.

Autre sujets

Outre l'étude méthodique sur l'emploi du médicament chez les adolescents et les adultes, les examinateurs se sont penchés de façon approfondie sur certains autres sujets; leurs observations et leurs constatations sur ces sujets forment une section particulière de 17 pages du rapport d'examen clinique du PCEM.

Sujets :

- Information supplémentaire sur les effets néfastes
- Information sur les comparateurs — efficacité et effets néfastes
- Validité des instruments de mesure

Note : Ces autres sujets dont il est question dans l'examen clinique du PCEM ne sont pas forcément abordés dans l'aperçu. Quand ils le sont, ils sont présentés soit en entier, soit dans un résumé.

ANNEXE II : Information sur les comparateurs — Efficacité et effets néfastes

La présente annexe renferme le résumé de l'information connexe évaluée par les examinateurs du PCEM. Cette information a fait l'objet d'une évaluation critique, mais pas d'une étude méthodique.

Le traitement de première intention d'usage du THADA est un psychostimulant tels le méthylphénidate, la dexamphétamine ou les sels d'amphétamine mixtes. Des médicaments qui n'exercent pas d'effet stimulant, comme l'atomoxétine, sont également employés.

Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central qui agit avant tout sur les activités mentales^{31,51,52}. Ses EI courants sont l'insomnie, la nervosité, la céphalée, la diminution de l'appétit, la douleur abdominale et d'autres manifestations digestives, ainsi que des effets indésirables cardiovasculaires, telles la tachycardie, les palpitations et une légère hausse de la pression artérielle⁵². La croissance peut être entravée, à tout le moins à brève échéance, et c'est pourquoi la taille et le poids font l'objet d'une surveillance périodique.

La dexamphétamine, amine sympathomimétique exerçant un effet de stimulation centrale, est d'usage autorisé dans le traitement du TDHA chez les patients de plus de six ans⁵³. Ses EI habituels sont semblables à ceux du méthylphénidate.

L'atomoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline⁵¹. Au Canada, elle est indiquée dans le traitement du THADA chez l'enfant de six ans ou plus, chez l'adolescent et chez l'adulte^{31,53}. Ses EI courants sont la douleur abdominale, la diminution de l'appétit, les nausées et vomissements, le réveil matinal tôt, l'irritabilité et les sautes d'humeur. Les essais cliniques rapportent une augmentation de la fréquence cardiaque et une légère hausse de la pression artérielle⁵². En outre, quelques enfants ont eu des idées suicidaires⁵².

En 2008, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) au Royaume-Uni a publié (en version préliminaire diffusée aux fins de consultation) une étude méthodique d'ECR évaluant l'efficacité ou l'innocuité de médicaments employée dans la prise en charge du THADA chez les enfants d'âge scolaire (niveau primaire), chez des adolescents (école secondaire) et des adultes⁵². Cette version préliminaire indique que de tous les médicaments étudiés (Adderall XR ne fait pas partie des médicaments examinés par l'étude méthodique), le méthylphénidate et l'atomoxétine sont les seuls pour lesquels des données probantes concluantes confirment l'efficacité s'agissant d'atténuer les symptômes du THADA de l'enfant d'âge scolaire, de l'adolescent et de l'adulte; l'effet clinique de plus grande ampleur par rapport au placebo est celui qu'exerce le méthylphénidate. Les essais cliniques comparatifs rigoureux ne démontrent pas l'efficacité de la dexamphétamine chez l'enfant, et seul un essai clinique révèle que le médicament améliore l'état de santé d'adultes. À noter que la portée de l'étude méthodique est limitée du fait qu'elle ne couvre pas les sels d'amphétamine mixtes, qui ne sont pas commercialisés au Royaume-Uni en vue de la prise en charge du THADA. Mentionnons également qu'il n'y a pas de regroupement des données quantitatives, ni de données statistiques quantitatives (en raison principalement de la diversité des critères de jugement et des échelles d'évaluation), qui auraient renforcé le caractère applicable de la conclusion.

Outre son examen des traitements médicamenteux du THADA, NICE aborde la psychothérapie pour conclure que « la psychothérapie peut être nécessaire à certains moments du développement de l'adolescent et de l'adulte. La recherche n'en dit pas beaucoup sur la place de la psychothérapie dans la prise en charge du THADA chez l'adulte; cependant, il existe un solide consensus clinique voulant que la thérapie cognitivo comportementale soit la plus appropriée. »

L'étude méthodique de King (2006)³¹ fait ressortir que la dexamphétamine diminue l'hyperactivité et améliore la qualité de vie (dans quelques études seulement). Pour ce qui est de l'atomoxétine, des études confirment sa supériorité sur le placebo quant à l'hyperactivité et à l'impression clinique globale. En conclusion générale, l'évaluation affirme que « le traitement médicamenteux est mieux à l'évidence que l'abstention thérapeutique et qu'il n'y a pas de différences remarquables entre les divers médicaments sur les plans de l'efficacité et des effets indésirables, en raison surtout de l'absence de données probantes ». L'étude comme telle est limitée en ce sens qu'elle ne tient pas compte des données probantes sur Adderall XR et qu'elle ne distingue pas de manière explicite les données et la conclusion sur les enfants de celles sur les adolescents, ce qui aurait permis de préciser les constatations applicables exclusivement aux adolescents.

L'étude méthodique de McDonagh (2006)⁵⁴ constate que les sels d'amphétamine mixtes à libération lente, la dexamphétamine à libération immédiate, le méthylphénidate à libération immédiate et l'atomoxétine suscitent une réponse thérapeutique chez 50 % à 74 % des participants adultes des essais cliniques comparatifs. L'auteur souligne que « rien de probant n'indique qu'un stimulant est plus efficace qu'un autre ». Les chercheurs concluent en bref que les données probantes sur l'effet des médicaments sur la qualité de vie et d'autres manifestations du THADA (humeur déprimée, anxiété et fonction cognitive) des adultes ne sont pas concluantes. Ils font remarquer que la solidité des données probantes sur l'efficacité comparative et les EI des médicaments employés dans le THADA est grandement ébranlée par la petite taille des échantillons, la brièveté des études et le fait que celles-ci n'évaluent pas des paramètres fonctionnels, ni l'évolution de l'état de santé à long terme. Les constatations applicables aux adolescents sont semblables à celles des deux autres études.

Enfin, l'étude méthodique sur des médicaments à action prolongée de Banaschewski (2006)⁵¹ mentionne que la différence moyenne normalisée indicatrice de l'ampleur de l'effet des stimulants à action prolongée est sensiblement la même que celle des stimulants à libération immédiate. Toutefois, la différence moyenne normalisée des médicaments non stimulants est moins grande. Ce genre d'analyse est limité du fait de l'incapacité de contrôler l'effet des variables confusionnelles potentielles, dont « la distribution des sous-types diagnostiques, des sexes et de l'âge, la structure de l'étude, la cotation des critères de jugement et le mode d'adaptation posologique », qui ne sont pas forcément les mêmes d'une étude à une autre.

ANNEXE III : Validité des instruments de mesure

La présente annexe renferme le résumé de l'information connexe évaluée par les examinateurs du PCEM. Cette information a fait l'objet d'une évaluation critique, mais pas d'une étude méthodique.

Voici les échelles d'évaluation mentionnées dans le présent examen :

- A. L'échelle d'évaluation du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (échelle THADA)
- B. La version abrégée de l'échelle Connors d'évaluation du THADA de l'adulte – auto-évaluation (CAARS-S-S)
- C. Le questionnaire sur la qualité de vie et la satisfaction (Q-LES-Q)

A. Échelle d'évaluation du THADA IV (échelle THADA IV)

Liste de vérification normalisée, l'échelle d'évaluation du THADA IV (échelle THADA IV) détermine l'ampleur des symptômes du THADA conformément aux critères diagnostiques du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4^e édition (DSM-IV)*⁵⁵⁻⁵⁷. Conçue d'abord pour mesurer les manifestations comportementales des enfants atteints du THADA , l'échelle a été révisée par la suite afin d'être applicable aux adultes²¹.

Les auteurs concluent, sur la foi de leur vérification de la fiabilité et de la validité, que l'échelle THADA IV est de fiabilité et de validité « suffisantes » quand elle mesure la symptomatologie des enfants et des adolescents. À noter que nous en savons peu sur le statut socioéconomique des personnes évaluées. En outre, il n'y a pas d'information sur la région, urbaine ou rurale, de résidence et la scolarité des parents de la population de référence. De plus, les auteurs soulignent « la taille restreinte de l'échantillon des groupes ethniques qui vient compromettre l'interprétation de l'échelle dans les minorités ethniques » (les données sur les groupes ethniques ne sont pas présentées de façon distincte). D'après leur expérience, les auteurs qualifient l'instrument « de convivial et d'efficace pour le parent, l'enseignant et le clinicien, et d'utile pour mesurer les critères de jugement de l'efficacité d'un traitement ».

L'échelle THADA IV est administrée par le clinicien qui évalue ainsi la gravité des symptômes du THADA . Elle a été validée en tant qu'instrument de mesure, administré par le clinicien, applicable à des enfants ou à des adolescents américains. Zhang (2005) constate que les propriétés psychométriques de l'échelle THADA IV, dont la fiabilité interexamineur, la fiabilité de test-retest, la constance interne, la validité discriminante et la réactivité, sont acceptables. L'auteur conclut que l'échelle THADA IV est un outil utile, en tant qu'instrument de mesure administré par le clinicien, dans l'évaluation de la gravité des symptômes du THADA chez l'enfant et l'adolescent en Europe.

La version adaptée à l'adulte de l'échelle THADA a été utilisée dans plusieurs essais cliniques^{58,59}. Elle comprend 18 items qui recouvrent les symptômes du THADA selon les critères diagnostiques du DSM-IV²¹. Les 18 items peuvent être répartis en deux sous-échelles: l'échelle d'hyperactivité ou d'impulsivité et l'échelle d'inattention.

B. Échelles Connors d'évaluation du THADA de l'adulte (CAARS)

Les échelles Connors d'évaluation du THADA de l'adulte (CAARS) ont été conçues pour évaluer les symptômes du THADA chez l'adulte, conformément au DSM-IV⁶⁰⁻⁶⁴. Le système

CAARS se compose d'un questionnaire bref, d'un questionnaire long, d'une auto-évaluation de dépistage et de formulaires de cotation de l'observateur.

Sous l'angle des propriétés psychométriques, les quatre échelles du système CAARS font preuve d'une grande constance interne et d'une solide fiabilité de test-retest⁶².

Une mise en garde s'impose quant à l'utilité des échelles CAARS dans l'évaluation des critères de jugement du traitement⁶⁵. De par leur nature, les échelles sont des outils qu'utilise le patient pour estimer l'étendue de ses propres symptômes. Dans son évaluation, il pourra être grandement influencé par le traitement en particulier et par son attitude à l'égard du traitement⁶⁴. L'adolescent en période de rejet de l'autorité parentale pourra délibérément minimiser ses symptômes ou l'étendue de l'effet du traitement sur eux. Par ailleurs, l'adulte qui aimerait qu'on lui prescrive un médicament en particulier pourra exagérer la gravité de ses symptômes ou l'ampleur du changement provoqué par le traitement en cours⁶⁴.

C. Questionnaire sur la qualité de vie et la satisfaction (Q-LES-Q)

Le questionnaire sur la qualité de vie et la satisfaction (Q-LES-Q) est une forme d'auto-évaluation du degré de plaisir et de la satisfaction éprouvés dans huit domaines, soit les activités et la santé physiques, les sentiments, le travail, les tâches ménagères, les travaux scolaires, les activités de loisir, les relations sociales et les activités générales⁶⁶. L'information sur la validité du questionnaire Q-LES-Q est restreinte⁶⁷.

RÉFÉRENCES

1. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed., text revision. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
2. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2000;105(5):1158-70.
3. Faraone SV, Spencer TJ, Montano CB, Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a survey of current practice in psychiatry and primary care. *Arch Intern Med* 2004;164(11):1221-6.
4. Wigal SB, McGough JJ, McCracken JT, Biederman J, Spencer TJ, Posner KL, et al. A laboratory school comparison of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR[®]) and atomoxetine (Strattera[®]) in school-aged children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord* 2005;9(1):275-89.
5. McGough JJ, Fiddler G, May D. Comparative efficacy of amphetamine and atomoxetine by symptom severity [résumé]. 158th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2005 May 21; Atlanta. Résumé no 534.
6. Biederman J. Analog classroom study of amphetamine and atomoxetine in girls with ADHD [résumé]. 158th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2005 May 21; Atlanta (GA). Résumé no 771.
7. Wigal S, McGough JJ, Posner K, Kollins SH, Michaels MA, Tulloch SJ. Analog classroom study of amphetamine extended release and atomoxetine in youth with ADHD [résumé]. 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2004; New York. Résumé no 450.
8. Biederman J, Wigal SB, Spencer TJ, McGough JJ, Mays DA. A post hoc subgroup analysis of an 18-day randomized controlled trial comparing the tolerability and efficacy of mixed amphetamine salts extended release and atomoxetine in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ther* 2006;28(2):280-93.
9. Faraone SV, Wigal SB, Hodgkins P. Forecasting three-month outcomes in a laboratory school comparison of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) and atomoxetine (Strattera) in school-aged children With ADHD. *J Atten Disord* 2007;11(1):74-82.
10. Analog classroom study comparison of ADDERALL XR with STRATTERA in children aged 6-12 with ADHD. In: *ClinicalTrials.gov* [base de données électronique]. Bethesda (MD): U.S. National Institutes of Health; 2007. ClinicalTrials.gov identifier NCT00506727. Accessible : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00506727> (consulté le 16 janvier 2008).
11. *Clinical study report no SLI 381-404: a randomized, double-blind, parallel-group analog classroom study, evaluating ADDERALL XR[®] versus STRATTERA[™], dosed once-daily, in children aged 6 – 12 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)* [renseignements supplémentaires du fabricant **CONFIDENTIELS**]. [Wayne (PA)]: Shire Pharmaceutical Development, Inc.; 2004 Aug 24.
12. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Medical review(s). In: *Adderall XR capsule*. Company: Shire Laboratories, Inc. Application no.: 21-303. Approval date: 10/11/2001 [FDA approval package]. Rockville (MD): The Center; 2001. Accessible : http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21303_Adderall.htm (consulté le 17 avril 2008).
13. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Statistical review(s). In: *Adderall XR capsule*. Company: Shire Laboratories, Inc. Application no.: 21-303. Approval date: 10/11/2001 [FDA approval package]. Rockville (MD): The Center; 2001. Accessible : http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21303_Adderall.htm (consulté le 17 avril 2008).

14. *CDR resubmission binder: Adderall XR® (mixed salts amphetamine extended-release capsules) 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg; Company: Shire Canada Inc. [CONFIDENTIEL].* Saint-Laurent (QC): Shire Canada Inc.; 2007.
15. *Health Canada reviewer's report: Adderall XR [rapport interne CONFIDENTIEL du fabricant].* Ottawa: Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada; 2006.
16. Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry* 2007;62(9):970-6.
17. Biederman J, Boellner S, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Hodgkins P. Improvements in symptoms of ADHD in school-aged children with lisdexamfetamine (SPD489/NRP104) and extended-release mixed amphetamine salts versus placebo [résumé]. American Psychiatric Association (APA) Annual Meeting; 2006 May 20; Toronto. Résumé no 631.
18. *Clinical study report: protocol no. NRP104-201. A phase 2, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, 3-treatment, 3-period, crossover study with one week per treatment and once-a-day dosing of either NRP104, Adderall XR®, or placebo in children aged 6 to 12 years with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) [rapport interne du fabricant CONFIDENTIEL].* [St. Laurent (QC)]: [Shire Canada Inc.]; 2005 Jul 13.
19. Weisler RH, Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE, Faraone SV, Chrisman AK, et al. Mixed amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: a randomized, controlled trial. *CNS Spectr* 2006;11(8):625-39.
20. Weisler RH, Chrisman AK, Wilens TE. Adderall XR dosed once daily in adult patients with ADHD [résumé]. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2003 May 17; San Francisco. Résumé no 33.
21. *Clinical study report no.SLI 381-303: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of ADDERALL XR™ in adults with attention-deficit hyperactivity disorder [renseignements supplémentaires du fabricant CONFIDENTIELS].* [Wayne (PA)]: Shire Pharmaceutical Development, Inc.; 2002 Sep 23.
22. Cox DJ, Merkel RL, Moore M, Thorndike F, Muller C, Kovatchev B. Relative benefits of stimulant therapy with OROS methylphenidate versus mixed amphetamine salts extended release in improving the driving performance of adolescent drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2006;118(3):e704-e710. Accessible : <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/118/3/e704> (consulté le 9 janvier 2008).
23. Wilson HK, Cox DJ, Merkel RL, Moore M, Coghill D. Effect of extended release stimulant-based medications on neuropsychological functioning among adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21(8):797-807.
24. Spencer TJ, Wilens TE, Biederman J, Weisler RH, Read SC, Pratt R. Efficacy and safety of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) in the management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescent patients: a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28(2):266-79.
25. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J. Short- and long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended-release in adolescents with ADHD. *CNS Spectr* 2005;10(10 Suppl 15):22-30.
26. Greevich S, Read SC, Sea D, Mays DA, Tulloch SJ. Safety and efficacy of Adderall XR in adolescents with ADHD [résumé]. *Pharmacotherapy* 2005;25(3):474-5.
27. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Weisler RH, Read SC, Partiot A. Mixed amphetamine salts XR: cardiovascular safety in adolescents with ADHD [résumé]. 158th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2005 May 21; Atlanta. Résumé no 427.

28. Grcevich S. Improved tolerability over time with mixed amphetamine salts extended release in adolescents [résumé]. American Psychiatric Association (APA) Annual Meeting; 2006 May 20; Toronto. Résumé no 664.
29. Safety and efficacy of ADDERALL XR in the treatment of adolescents aged 13-17 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). In: *ClinicalTrials.gov* [database online]. Bethesda (MD): U.S. National Institutes of Health; 2007. ClinicalTrials.gov identifier NCT00507065. Accessible : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00507065> (consulté le 16 janvier 2008).
30. *Clinical study report no. SLI 381-314A: a phase III, randomized, multi-center, double-blind, parallel group, placebo-controlled safety and efficacy study of ADDERALL XR® with an open-label extension, in the treatment of adolescents aged 13-17 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)* [renseignements supplémentaires du fabricant **CONFIDENTIELS**]. [Wayne (PA)]: Shire Pharmaceutical Development, Inc.; 2004 Apr 5.
31. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess (Winch Eng)* 2006;10(23):iii-iv.
32. Biederman J, Lopez FA, Boellner SW, Chandler MC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of SLI381 (Adderall XR) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):258-66. Accessible : <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/110/2/258> (consulté le 29 janvier 2008).
33. Spencer TJ, Abikoff HB, Connor DF, Biederman J, Pliszka SR, Boellner S, et al. Efficacy and safety of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) in the management of oppositional defiant disorder with or without comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder in school-aged children and adolescents: a 4-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, forced-dose-escalation study. *Clin Ther* 2006;28(3):402-18.
34. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone S, Prince J, Gerard K, et al. Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(8):775-82. Accessible : <http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/reprint/58/8/775> (consulté le 16 janvier 2008).
35. Starr HL, Kemner J. Multicenter, randomized, open-label study of OROS methylphenidate versus atomoxetine: treatment outcomes in African-American children with ADHD. *J Natl Med Assoc* 2005;97(10 Suppl):11S-6S.
36. Findling RL, Quinn D, Hatch SJ, Cameron SJ, DeCory HH, McDowell M. Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin and once-daily Equasym XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15(8):450-9.
37. Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE. A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2006;13(1):e50-e62.
38. Wigal S, Swanson JM, Feifel D, Sangal RB, Elia J, Casat CD, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of dexamethylphenidate hydrochloride and d,l-threo-methylphenidate hydrochloride in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(11):1406-14.
39. Gau SS, Shen HY, Soong WT, Gau CS. An open-label, randomized, active-controlled equivalent trial of osmotic release oral system methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Taiwan. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(4):441-55.

40. Greenhill LL, Muniz R, Ball RR, Levine A, Pestreich L, Jiang H. Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(7):817-23.
41. Wilens TE, McBurnett K, Bukstein O, McGough J, Greenhill L, Lerner M, et al. Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(1):82-90.
42. Paterson R, Douglas C, Hallmayer J, Hagan M, Krupenia Z. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dexamphetamine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33(4):494-502.
43. Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, et al. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13(3):129-34.
44. Jain U, Hechtman L, Weiss M, Ahmed TS, Reiz JL, Donnelly GA, et al. Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 2007;68(2):268-77.
45. Spencer TJ, Adler LA, McGough JJ, Muniz R, Jiang H, Pestreich L. Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61(12):1380-7.
46. Heilig M, Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006;111(3):855-76.
47. DiScala C, Lescohier I, Barthel M, Li G. Injuries to children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1998;102(6):1415-21.
48. Jerome L, Segal A, Habinski L. What we know about ADHD and driving risk: a literature review, meta-analysis and critique. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;15(3):105-25. Accessible : [http://www.cacap-acpea.org/onottaca/doc.nsf/files/7201164FB544C03D87257260006309F0/\\$file/August%202006%20ADHD%20and%20Driving%20Risk.pdf](http://www.cacap-acpea.org/onottaca/doc.nsf/files/7201164FB544C03D87257260006309F0/$file/August%202006%20ADHD%20and%20Driving%20Risk.pdf) (consulté le 5 février 2008).
49. *Putting a Canadian face on learning disabilities (PACFOLD)*. Ottawa: Learning Disabilities Association of Canada; 2007. Accessible : <http://www.pacfold.ca/> (consulté le 5 février 2008).
50. Satterfield JH, Faller KJ, Crinella FM, Schell AM, Swanson JM, Homer LD. A 30-year prospective follow-up study of hyperactive boys with conduct problems: adult criminality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(5):601-10.
51. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders : a systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15(8):476-95.
52. *Attention deficit hyperactivity disorder: full guideline for consultation*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008 Jan 31. Accessible : <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=39062> (consulté le 1^{er} février 2008).
53. Canadian Pharmacists Association. *e-CPS: Compendium of pharmaceuticals and specialties* [base de données électronique]. Ottawa: The Association; 2008.
54. McDonagh MS, Peterson K. *Drug class review on pharmacologic treatments for ADHD. Final report. May 2006*. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2006 May.

55. Pappas D. Review of "ADHD Rating Scale-IV: checklists, norms, and clinical interpretation". *J Psychoeduc Assess* 2006;24(2):172-8.
56. McDonagh MS, Peterson K, Dana T, Thakurta S. *Drug class review on pharmacologic treatments for ADHD. Final report. December 2007*. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2007 Dec.
57. Döpfner M, Steinhausen HC, Coghill D, Dalsgaard S, Poole L, Ralston SJ, et al. Cross-cultural reliability and validity of ADHD assessed by the ADHD rating scale in a pan-European study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15(Suppl 1):I/46-I/55.
58. Spencer T, Wilens T, Biederman J, Faraone SV, Ablon JS, Lapey K. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(6):434-43.
59. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Frazier J, Prince J, Bostic J, et al. Controlled trial of high doses of pemoline for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(3):257-64.
60. DeGeorge Macey K. Book review: Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS). *Arch Clin Neuropsychol* 2003;18(4):431-7.
61. Conners CK, Erhardt D, Epstein JN, Parker JDA, Sitarenios G, Sparrow E. Self-ratings of ADHD symptoms in adults I: factor structure and normative data. *J Atten Disord* 1999;3(3):141-51.
62. Erhardt D, Epstein JN, Conners CK, Parker JDA, Sitarenios G. Self-ratings of ADHD symptoms in adults II: reliability, validity, and diagnostic sensitivity. *J Atten Disord* 1999;3(3):153-8.
63. Cleland C, Magura S, Foote J, Rosenblum A, Kosanke N. Factor structure of the Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS) for substance users. *Addict Behav* 2006;31(7):1277-82.
64. Kollins SH, Epstein JN, Conners CK. Conners' Rating Scales--Revised. In: Maruish ME, editor. *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment: Volume 2: Instruments for children and adolescents*. 3rd ed. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 2004. p.215-33.
65. Kollins SH. Methodological Issues in the assessment of medication effects in children diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Behav Educ* 2004;13(4):247-66.
66. Rossi A, Rucci P, Mauri M, Maina G, Pieraccini F, Pallanti S, et al. Validity and reliability of the Italian version of the Quality of Life, Enjoyment and Satisfaction Questionnaire. *Qual Life Res* 2005;14(10):2323-8.
67. Mick E, Biederman J, Spencer T, Faraone SV, Zhang H. The validity of the quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire in adults with ADHD [résumé]. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16 Suppl 4:S533.