



Résumé des délibérations du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments

Sels mixtes d'amphétamine (Adderall XR — Shire Canada inc.)

Deuxième présentation : indication — trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention

Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Membres présents

Les D^{rs} Braden Manns (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Ken Bassett, Bruce Carleton, Michael Evans, Malcolm Man-Son-Hing, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Robert Peterson, Dale Quest et Kelly Zarnke, M^{me} Nancy McColl et M. Brad Neubauer.

Membres absents

Les D^{rs} Michael Evans (le 16 avril 2008) et Lindsay Nicolle (le 18 juin 2008).

Conflits d'intérêts

Un membre du CCCEM s'est dit en conflit d'intérêts; il n'a pas participé aux délibérations, ni au scrutin.

Description

Adderall XR est une préparation de sels mixtes d'amphétamine (les sels dexamphétamine et lévoamphétamine à libération immédiate et à libération lente dans une proportion respective de trois pour un) à libération lente, qui s'administre par la voie orale une fois par jour, en cas de trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention. L'Adderall XR est un stimulant qui agirait en bloquant la recapture de la noradrénaline et de la dopamine par les neurones présynoptiques, en favorisant ainsi la libération de ces monoamines dans l'espace extraneuronal.

Historique des présentations

Les membres du CCCEM ont déjà étudié l'Adderall XR dans le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) chez les enfants de 6 à 12 ans. Ils ont recommandé de ne pas inscrire le médicament sur la liste des médicaments assurés (voir la Recommandation finale du CCCEM concernant l'Adderall XR du 24 novembre 2004). Le médicament a été présenté de nouveau à la lumière des nouveaux renseignements disponibles sur les essais cliniques chez les enfants, et aussi à cause de la nouvelle indication approuvée par Santé Canada en 2007, concernant le traitement du THADA chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans et chez les adultes de plus de 18 ans.

Résumé des délibérations du CCCEM

Réunion du CCCEM — le 16 avril 2008; réexamen du CCCEM — le 18 juin 2008

Avis de recommandation finale du CCCEM — le 25 juin 2008

© ACMTS, 2009

Discussion sur les examens clinique et pharmacoéconomique

Le CCCEM a pris en considération l'étude méthodique couvrant des essais cliniques, publiés ou inédits, préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), ainsi que l'examen critique du PCEM de l'évaluation pharmacoéconomique présenté par le fabricant. Les deux examens, clinique et pharmacoéconomique, tiennent compte de l'information disponible au moment où le CCCEM a formulé sa recommandation. L'aperçu de ces examens et la recommandation finale du CCCEM (la version technique et la version en langage clair), et ses motifs, paraissent dans la [base de données des médicaments du PCEM](#) sur le site Web de l'ACMTS (www.acmts.ca).

Les discussions entre les membres du CCCEM du 16 avril et du 18 juin 2008 concernant le médicament ont porté sur :

Justification et besoin thérapeutique

Le trouble est permanent, encore présent à l'adolescence et à l'âge adulte dans la majorité des cas. La plupart des lignes directrices préconisent un psychostimulant à libération immédiate en traitement de première intention dans le THADA. Si le malade ne manifeste pas de réponse à un stimulant, un autre peut remplacer celui-ci. La formulation à libération lente a l'avantage d'aplanir les pics et les creux de concentration du médicament, à l'origine d'effets indésirables. La diminution de la fréquence d'administration représente un autre atout de cette formulation.

Essais cliniques

Enfants de 6 à 12 ans : Le Comité a pris en considération une étude méthodique d'essais cliniques menés auprès d'enfants, terminés après son premier examen d'Adderall XR en 2004, ainsi que l'étude méthodique couvrant deux essais cliniques de détermination de la supériorité, randomisés et à double insu. L'un d'eux, dont la structure est à groupes parallèles, étudie 215 enfants atteints de divers sous-types de THADA ayant déjà répondu à un stimulant, à qui les chercheurs administrent soit Adderall XR (augmentation de la dose forcée jusqu'au maximum recommandé de 30 mg par jour), soit l'atomoxétine (à raison de 1,2 mg le kilogramme par jour) durant 18 jours. L'autre étudie 52 enfants prenant soit Adderall XR (de 10 mg à 30 mg, adaptation posologique jusqu'à la dose optimale), soit le placebo, soit la lisdexamphétamine, durant trois semaines en vertu d'un protocole en chassé-croisé. Vu que la lisdexamphétamine n'est pas en vente au Canada, le Comité n'a pas tenu compte de ce groupe d'intervention.

Adolescents (de 13 à 17 ans) et adultes : Trois essais cliniques randomisés et à double insu, comptant 617 participants atteints du THADA de divers sous-types et dont les antécédents d'utilisation de stimulants varient selon la personne, satisfont les critères de sélection de l'étude méthodique, mais celle-ci se concentre sur deux d'entre eux. L'essai en chassé-croisé de qualité incertaine vu que son critère de jugement est une épreuve de conduite automobile a été évalué seul. Les deux autres sont à groupes parallèles, l'un mené auprès d'adolescents, l'autre d'adultes. Les deux étudient Adderall XR à plusieurs doses par comparaison avec le placebo durant quatre semaines. L'étude méthodique ne couvre que les groupes d'intervention où le médicament est administré aux doses recommandées, soit de 10 mg à 30 mg par jour.

Compareurs

Résumé des délibérations du CCCEM

Les études auprès d'enfants comparent Adderall XR au placebo pour l'une et à l'atomoxétine pour l'autre. Dans les études auprès d'adolescents ou d'adultes, le comparateur est le placebo. Nous n'avons pas répertorié d'études évaluant Adderall XR par rapport à des comparateurs actifs qui satisfassent les critères de sélection de l'étude méthodique.

Critères de jugement

Enfants : Le principal critère de jugement est le comportement (conduite et attention) évalué en vertu de l'échelle de Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn et Pelham (SKAMP) durant de brèves périodes (45 minutes, par exemple) dans une classe laboratoire; l'échelle évalue l'état fonctionnel pertinent au regard du THADA. Dans ces conditions, il s'agit de l'évaluation d'un marqueur substitutif de l'efficacité dans un cadre très strict, non pas de l'évaluation du comportement de l'enfant dans son environnement naturel. L'efficacité est également déterminée à l'aide d'un test de mathématique de 10 minutes, instrument de mesure du rendement global permanent (MRGP) et des échelles d'impression clinique globale (CGI). Une étude évalue la qualité de vie en fonction de l'inventaire de la qualité de vie pédiatrique (PedsQL). Il n'y a pas de définition qui fasse l'unanimité de la réponse clinique appropriée au traitement du THADA. Nous n'avons pas relevé d'études qui déterminent la corrélation entre les scores SKAMP ou MRGP et la réussite scolaire à long terme.

Adolescents et adultes : Le principal critère de jugement de l'efficacité a été évalué à l'aide de l'échelle d'évaluation symptomatique du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (échelle THADA), administrée par un clinicien. Cette échelle est de fiabilité et de validité suffisantes; toutefois, des facteurs tels le statut socioéconomique, le groupe ethnique, la région, urbaine ou rurale, de résidence et l'éducation ne sont pas pris en compte comme il se doit. L'échelle Connors d'évaluation du THADA de l'adulte (CAARS) et les échelles CGI sont également utilisées. L'échantillon original formé afin de concevoir l'échelle CAARS n'est pas représentatif de la population adulte sur les plans du statut socioéconomique et de l'ethnicité. Pour évaluer la qualité de vie d'adultes, les chercheurs ont recours au questionnaire sur la qualité de vie et la satisfaction (Q-LES-Q).

Efficacité ou efficacité clinique

Enfants : Les deux essais cliniques constatent qu'Adderall XR amène une plus grande amélioration du comportement, du rendement scolaire et de l'état clinique général que le placebo ou l'atomoxétine, comme en témoignent les scores aux échelles SKAMP, MRGP et CGI. Dans l'un des essais, il n'y a pas de différence entre Adderall XR et les comparateurs du point de vue de l'évaluation parentale en vertu de la version du parent de l'indice global de Connors. Cet essai ne détecte pas non plus de différence quant à la qualité de vie.

Adolescents et adultes : Par rapport au placebo, il y a une amélioration remarquable des manifestations comportementales des adolescents et des adultes selon l'échelle THADA, et des adultes selon l'échelle CAARS. Les adolescents et les adultes qui bénéficient d'une amélioration clinique selon l'évaluation d'un observateur sont plus nombreux dans les groupes d'Adderall XR. Il n'y a pas de différences notables quant à la qualité de vie des adultes.

Effets néfastes (innocuité et tolérance) (85 % contre 73 %). Les événements adverses les plus fréquents dans le groupe sont la perte d'appétit ou l'anorexie et l'insomnie.

Résumé des délibérations du CCCEM

Chez les adultes et chez les adolescents, on constate des effets indésirables chez 63 % à 85 % des patients traités à l'Adderall XR comparativement à 59 % sous placebo. La différence avec le placebo était encore plus marquée, statistiquement parlant, pour les patients recevant Adderall de 20 à 30 mg par jour. L'anorexie et l'insomnie étaient les effets indésirables les plus communs. Les pertes de poids étaient plus marquées dans le groupe Adderall XR que dans le groupe placebo.

Coût et évaluation pharmacoéconomique

Le coût de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) mentionné par le fabricant en ce qui a trait à Adderall XR en traitement de première intention, comparativement au méthylphénidate à libération immédiate, varie de près de 70 000 \$ (adolescents) à 187 000 \$ (adultes), ce qui n'est pas rentable de l'avis du Comité. Le coût de la QALY d'Adderall XR en traitement de deuxième intention, par comparaison avec l'abstention thérapeutique, est d'environ 19 000 \$ dans tous les groupes d'âge. L'analyse est limitée du fait qu'elle a recours à la comparaison indirecte des données des essais cliniques, qu'elle prend en compte des paramètres sociétaux en se fondant en grande partie sur des hypothèses, qu'elle extrapole les données sur une période de 50 ans et qu'elle n'établit pas de comparaison avec des options tel le méthylphénidate à libération prolongée.

Autres points

- Le fabricant aimerait que son médicament soit couvert à titre de traitement de deuxième intention chez les enfants (de 6 à 12 ans), les adolescents (de 13 à 17 ans) et les adultes lorsque le méthylphénidate, à libération immédiate ou lente, ou la dexamphétamine ne parviennent pas à maîtriser les symptômes. Aucun essai clinique évaluant cette population n'a été recensé. Le CCCEM estime qu'il est faisable d'étudier ces patients qui ne répondent pas aux médicaments précités.
- Le recrutement de personnes ayant déjà répondu à un stimulant est susceptible de biaiser les résultats.
- Les études sont très brèves. Il y a lieu de mener des études de longue durée.
- Les critères de jugement substitutifs, surtout lorsqu'ils sont appliqués dans des conditions artificielles, ne peuvent prévoir l'évolution fonctionnelle à long terme. De plus, nous ne savons pas exactement l'ampleur du changement d'importance clinique mesuré par les échelles d'évaluation comportementale.
- Il est nécessaire d'obtenir des données sur des paramètres d'importance clinique, notamment le comportement, le rendement scolaire et le fonctionnement social et professionnel.
- Le Comité a soulevé la nécessité d'examiner plus en profondeur la qualité de vie.
- Les effets indésirables cardiovasculaires de la classe des psychostimulants préoccupent le Comité. Les membres ont discuté également de l'incidence de l'insomnie causée par Adderall XR et de la nécessité éventuelle de traiter cet effet indésirable par un médicament.
- Le risque d'usage abusif des médicaments de cette classe a été abordé.
- Les membres ont discuté des risques et des avantages des formulations à action prolongée, notamment l'évitement de la prise du médicament à l'école. Les études examinées ne se penchent pas sur la question de l'amélioration de l'observance thérapeutique grâce à ces formulations.

Résumé des délibérations du CCCEM

- Les membres ont examiné le coût de ce médicament par rapport au coût des autres médicaments utilisés dans le traitement du THADA, au regard notamment de la décision du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés selon laquelle le prix d'Adderall XR est trop élevé.

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.

Le résumé des délibérations du CCCEM

Le présent document résume les délibérations des membres du CCCEM en vue de formuler une recommandation quant à l'inscription du médicament examiné sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance médicaments publics participants. Le résumé ne constitue pas le procès-verbal de la ou des réunions au cours desquelles les membres ont examiné le médicament en question.

L'information présentée ici ne saurait tenir lieu de jugement clinique dans la prise en charge d'un patient en particulier, ni se substituer à l'avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas responsable des dommages ou des préjudices découlant de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, contenue dans le résumé.

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

Le fabricant a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que l'information confidentielle n'y paraisse pas.

Résumé des délibérations du CCCEM