

VYVANSE^{MC} – Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H)

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Vyvanse

Dénomination commune : Lisdexamfétamine (dimesylate de)

Fabricant : Shire

Forme : Capsule

Teneur : 10 mg

Avis d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la nouvelle teneur de 10 mg de Vyvanse^{MC} sur les listes de médicaments, selon les mêmes indications reconnues pour le paiement que les teneurs présentement inscrites aux listes.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La lisdexamfétamine est un promédicament dont l'activité résulte principalement de sa biotransformation dans le sang en dextroamphétamine, son métabolite actif, ainsi qu'en L-lysine. Cette biotransformation permettrait une libération continue de la dextroamphétamine sur une période d'au moins 12 heures. La lisdexamfétamine est indiquée « pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) ». Les teneurs de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg et 60 mg sont inscrites à la section des médicaments d'exception pour le traitement du TDAH. Il s'agit de la première évaluation des capsules de 10 mg de lisdexamfétamine par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Santé Canada a approuvé la commercialisation de la teneur de 10 mg sur la base de la proportionnalité de sa formulation à celle des capsules de 30 mg, ainsi que de la comparabilité de leurs profils de dissolution respectifs.

Pertinence de la teneur

Pour justifier la pertinence de cette nouvelle teneur, le fabricant invoque que celle-ci permet de faire des ajustements de doses plus graduels et plus flexibles au cours de la période de titration, optimisant ainsi la maîtrise des symptômes, tout en réduisant la survenue d'effets indésirables. L'argument selon lequel la disponibilité de cette nouvelle teneur permettrait d'éviter que les patients aient besoin d'obtenir une nouvelle ordonnance au cours de la période d'ajustement de la dose ou de jeter des capsules non utilisées est également apporté.

La titration de la lisdexamfétamine s'effectue par une augmentation graduelle des doses de 10 mg par semaine. Bien que la lisdexamfétamine soit disponible sous forme de capsules de

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg et 60 mg et que ces teneurs permettent déjà de procéder à la titration par incrément de 10 mg, la teneur de 10 mg offrirait une plus grande flexibilité dans l'ajustement et l'optimisation du traitement.

De l'avis des experts consultés, les capsules de 10 mg permettraient aussi aux jeunes patients chez qui une dose de départ ou une dose de maintien de 20 mg est mal tolérée de combler un besoin. Actuellement, ces patients ou leur famille diluent le contenu des capsules dans un peu de liquide ou d'aliment semi-solide et ingèrent approximativement la quantité voulue selon leur tolérance. La teneur de 10 mg permettrait à ces patients de ne plus avoir à diluer et à diviser leur médicament et d'éviter le gaspillage ainsi que les risques d'erreurs médicamenteuses que cette pratique comporte.

En conclusion, les capsules de 10 mg sont jugées pertinentes d'un point de vue clinique. Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de cette teneur de Vyvanse^{MC}.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix d'une capsule de 10 mg de lisdexamfétamine est de 2,01 \$. Ce prix est inférieur à celui des autres teneurs présentement inscrites aux listes, qui varie de 2,24 \$ pour une capsule de 20 mg à 3,31 \$ pour une capsule de 60 mg.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée comparant le coût de traitement de la lisdexamfétamine à celui de l'ensemble des stimulants à longue action inscrits aux listes de médicaments est soumise par le fabricant. Cette comparaison et les conclusions qui en découlent ne sont pas retenues par l'INESSS. De fait, l'usage de la teneur de 10 mg invoqué par le fabricant, soit celui de faciliter l'augmentation graduelle des doses de lisdexamfétamine lors de la période de titration, porte à croire que cette teneur sera ajoutée à une autre pour atteindre la dose quotidienne souhaitée. Ainsi, le coût quotidien d'une combinaison de capsules de lisdexamfétamine est comparé à celui d'une capsule unique de lisdexamfétamine.

Comparaison du coût quotidien de différentes posologies de lisdexamfétamine lors de la période de titration (INESSS)

Posologie quotidienne	Coût quotidien utilisant une seule capsule pour atteindre la dose quotidienne souhaitée^a	Coût quotidien utilisant une combinaison de capsules pour atteindre la dose quotidienne souhaitée^a	Différence de coût
30 mg	2,51 \$ (30 mg)	4,25 \$ (10 mg + 20 mg)	1,74 \$
40 mg	2,78 \$ (40 mg)	4,52 \$ (10 mg + 30 mg)	1,74 \$

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de juin 2015 ou le prix soumis par le fabricant. Compte tenu de l'incertitude au regard de l'usage de la teneur de 10 mg pendant la période de titration, ce coût n'inclut pas celui des services professionnels du pharmacien.

Il ressort de cette analyse que le coût quotidien de l'ajout d'une capsule de 10 mg à une autre est plus élevé que celui d'une capsule unique pour le traitement du TDA/H. Ainsi, pour l'usage en ajout à une autre teneur, la lisdexamfétamine ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'INESSS s'est toutefois interrogé sur le coût de traitement de l'usage de la teneur de 10 mg chez les patients qui requièrent une dose quotidienne de 10 mg et qui utilisent actuellement la teneur de 20 mg, ce qui entraîne du gaspillage en médicament et un risque d'erreurs médicamenteuses. Pour cet usage, le coût de traitement quotidien est inférieur de 0,23 \$ et donc satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Dans la section de la valeur thérapeutique, il a été souligné que le remboursement de la teneur de 10 mg bénéficierait aux patients qui ne tolèrent pas une dose de départ ou une dose de maintien de 20 mg. La disponibilité de cette nouvelle teneur permettrait à ces patients de cesser la pratique consistant à diluer le contenu de leurs capsules et à consommer environ la moitié du mélange ainsi constitué, qui comporte un risque d'erreurs médicamenteuses.

Il convient de souligner que le TDA/H, non contrôlé ou contrôlé de manière sous-optimale, se traduit par des conséquences majeures et à long terme, tant pour l'individu que pour la société, particulièrement lors des périodes charnières de la vie que constituent l'enfance et l'adolescence, mais également à l'âge adulte (Cussen 2012, Klein 2012, Nigg 2013, Wilens 2011, Mannuzza 2008). En effet, le contrôle adéquat des symptômes du TDA/H est notamment positivement corrélé à :

- l'amélioration des résultats académiques, du statut professionnel, du fonctionnement social et de l'estime de soi;
- la diminution des troubles du comportement antisocial;
- la diminution des problèmes de dépendance;
- la réduction du risque de développer des troubles psychiatriques;
- la réduction du risque de développer des comportements criminels.

D'autres éléments, moins bien documentés mais qui peuvent entraîner des coûts sociaux importants, sont aussi évoqués. Il s'agit des aspects liés :

- au décrochage scolaire, aux perturbations causées à l'école et au retard scolaire des jeunes atteints de TDA/H;
- à l'absentéisme au travail des parents d'enfants souffrant de ce trouble;
- aux conséquences physiques (blessures, accidents, obésité, etc.) pour le patient et son entourage le cas échéant;
- à l'altération de la qualité de vie et aux conséquences psychologiques subies par le patient souffrant de TDA/H et son entourage.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire reposant sur l'historique des demandes de remboursement de la lisdexamfétamine utilisée pour le traitement du TDA/H. La croissance du marché, constituée de l'ensemble des ordonnances standardisées à 30 jours de la lisdexamfétamine, est estimée à ■ %, ■ % et ■ % au cours des trois prochaines années. Au cours de chacune de ces dernières, il est supposé que la teneur de 10 mg irait chercher ■ %, ■ % et ■ % des parts de marché. Celles-ci proviendraient majoritairement ■ dans des proportions ■.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire net de l'inscription de la teneur de 10 mg de Vyvanse^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	\$	\$	\$	\$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			\$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			\$
INESSS ^b	RAMQ	39 742 \$	65 872 \$	94 468 \$	200 082 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^c			-127 476 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			964 384 \$

- a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,91 \$ et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations sont effectuées en retenant l'hypothèse que toutes les parts de marché de la teneur de 10 mg proviendraient de celle de 20 mg.
- d Les estimations sont effectuées en retenant l'hypothèse que toutes les parts de marché de la teneur de 10 mg, en ajout à une autre, proviendraient de celles de 30 mg et de 40 mg.

Selon l'INESSS, en raison des usages attendus de la teneur de 10 mg de lisdexamfétamine, les prévisions budgétaires du fabricant ne sont pas jugées adéquates. Cet élément a un effet important sur les estimations. De fait, l'INESSS adhère à certaines de ses hypothèses, mais il a effectué son analyse selon les modifications suivantes :

- Provenance des parts de marché : Elles proviendraient de la teneur de 20 mg de lisdexamfétamine, mais aussi de celles de 30 mg et de 40 mg. Dans ce second cas, la teneur de 10 mg serait administrée en ajout pour obtenir la dose quotidienne souhaitée lors de la période de titration.
- Croissance du marché : Une augmentation annuelle d'environ 19 % est estimée à partir des données de facturation de la RAMQ.

Compte tenu des éléments précédents, il est estimé que l'inscription de la teneur de 10 mg entraînerait des coûts additionnels d'environ 200 000 \$ au budget de la RAMQ au cours des 3 prochaines années. Toutefois, les résultats d'analyses de sensibilité montrent que si l'usage de la teneur de 10 mg en ajout à une autre en période de titration venait à être adopté de façon importante par les prescripteurs, les coûts additionnels au budget de la RAMQ seraient beaucoup plus importants (environ 964 000 \$).

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) souscrivent au fait qu'une amélioration du contrôle des symptômes concoure à une réduction des conséquences négatives individuelles et collectives associées à ce trouble. L'INESSS juge que l'ensemble de ces considérations a un poids suffisant pour pallier l'incertitude soulevée lors de l'évaluation du rapport entre le coût et l'efficacité de la teneur de 10 mg.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du CSEMI recommandent d'inscrire la nouvelle teneur de 10 mg de Vyvanse^{MC} sur les listes de médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La teneur de 10 mg offre une plus grande flexibilité dans l'ajustement du traitement par la lisdexamfétamine lors de la période de titration.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Cette teneur pourrait être utilisée comme dose de départ ou de maintien de jeunes patients ne tolérant pas une teneur de 20 mg.
- Le coût de traitement quotidien de la lisdexamfétamine en période de titration est plus élevé avec l'usage d'une capsule de 10 mg en ajout à une autre. Toutefois, lorsqu'une dose de 10 mg par jour est requise, le coût de traitement quotidien est moindre.
- Des coûts additionnels d'environ 200 000 \$ pourraient être engendrés sur le budget de la RAMQ dans les 3 années suivant l'inscription de la nouvelle teneur.
- Le remboursement de cette teneur permettrait aux patients ou à leurs parents de cesser la dilution et la division des capsules de 20 mg et ainsi d'éviter les erreurs médicamenteuses pouvant découler de ce genre de pratique inappropriée.
- Un contrôle adéquat des symptômes du TDA/H concoure à une réduction des conséquences négatives individuelles et collectives possibles associées à ce trouble.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cussen A, Sciberras E, Ukoumunne OC et coll.** Relationship between symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and family functioning: a community-based study. *Eur J Pediatr.* 2012;171(2): 271-80.
- **Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA et coll.** Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry Psychiatry.*2012; 69(12):1295-303.
- **Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL.** Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry research.* 2008; 160(3):237-46.
- **Nigg, JT.** Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes. *Clinical psychology review.* 2013; 33(2): 215-28.
- **Wilens, TE, Martelon M, Joshi G et coll.** Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow-up study of young adults with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2011; 50(6):543-53.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).