Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

FOQUEST[MC] – Trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

Avis transmis au ministre en juin 2018

Marque de commerce : Foquest
Dénomination commune : Méthylphénidate (chlorhydrate de)
Fabricant : Purdue
Forme : Capsule à longue action
Teneurs : 25 mg, 35 mg, 45 mg, 55 mg, 70 mg, 85 mg et 100 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Foquest[MC] sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Foquest[MC] est une formulation de méthylphénidate à libération prolongée présentant un profil biphasique de libération du principe actif. Il est indiqué « pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les adultes (>18 ans) ». Actuellement, d'autres formulations de méthylphénidate à libération prolongée (Concerta[MC] et versions génériques ainsi que Biphentin[MC]) sont inscrites à certaines conditions sur les listes des médicaments, de même que deux autres psychostimulants à libération prolongée, soit les sels mixtes d'amphétamine (Adderall XR[MC] et versions génériques) et la lisdexamfétamine (Vyvanse[MC]). Il s'agit de la première évaluation de Foquest[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude 063-008 (Wigal 2016) ainsi que l'essai 063-010 et sa prolongation de six mois (063-012), tous deux non publiés, ont été appréciés pour évaluer la valeur thérapeutique.

Étude 063-010

Il s'agit d'un essai à répartition aléatoire réalisé à double insu et en groupes parallèles. Il a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de la nouvelle formulation de méthylphénidate à celles d'un placebo, chez 375 adultes ayant un diagnostic de TDAH selon les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5). Après une période de sevrage d'une semaine, les patients étaient répartis aléatoirement pour recevoir le placebo ou le méthylphénidate, aux doses de 25 mg, 45 mg,

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

70 mg ou 100 mg, une fois par jour. Une phase de titration forcée de deux semaines était réalisée, suivie d'une phase de stabilisation à la dose assignée d'une durée de deux semaines. Le paramètre d'évaluation principal est le score total obtenu sur l'échelle *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale-5* (ADHD-5-RS). Il est évalué après quatre semaines de traitement pour toutes les doses combinées. Les principaux résultats selon l'analyse en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude 063-010 (manuscrit non publié)

Paramètre d'évaluation (à la semaine 4)	**Méthylphénidate toutes doses combinées n = 297**	**Placebo n = 78**	**Différence, Valeur p**
ADHD—5-RS[a,b]	-14,49	-9,82	-4,67, p = 0,0026
CGI-I[c]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ADHD-5-RS: *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale-5*; CGI-I : *Clinical Global Impression-Improvement.*

a Variation moyenne selon la méthode des moindres carrés pour le score ADHD-5-RS, évaluée par les cliniciens entre le début de l'étude et la fin de la quatrième semaine de traitement.

b L'échelle ADHD-5-RS (échelle de 0 à 54) évalue 18 symptômes du TDAH en nombre et sévérité. Elle comporte deux sous-sections pour les symptômes d'inattention d'une part, et d'hyperactivité/impulsivité d'autre part. Chaque symptôme est évalué sur une échelle de 4 points variant de « Jamais ou rarement » à « Très souvent ». Une amélioration cliniquement significative se traduit par une réduction de 25 % à 30 % du score sur cette échelle. Questionnaires administrés par les cliniciens.

c L'échelle CGI-I évalue l'amélioration globale de l'état de santé dans le temps selon un score allant de 1 (amélioration très importante) à 7 (détérioration très importante). Un score de 4 correspond à une absence de changement.

La qualité méthodologique de cette étude est acceptable. Lors de leur inclusion, la majorité des participants ne recevait pas de traitement pour la prise en charge de leurs symptômes et la sévérité des symptômes du TDAH était comparable entre les groupes. L'échelle ADHD-5-RS est un outil jugé approprié pour apprécier les bénéfices du traitement sur les symptômes de ce trouble. Toutefois, le devis repose sur un schéma fixe et rapide d'augmentation des doses, sans considération pour la réponse clinique et la tolérance, ce qui entache la validité externe de cette étude. En effet, cela fait en sorte que certains patients reçoivent une dose optimale, alors que d'autres sont assignés à une dose sous-optimale ou trop élevée. De ce fait, les résultats ne sont pas représentatifs de ceux qui seront obtenus en pratique clinique.

Les résultats montrent que le traitement actif procure une réduction statistiquement significative des symptômes par rapport au placebo. Toutefois, la différence observée (-4,67 points, soit environ 13 %) entre les groupes n'atteint pas le seuil de signification clinique établi, soit une réduction de 25 % à 30 %. Par ailleurs, l'évolution des symptômes reflétée par la variation du score total obtenu sur l'échelle Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS), complétée par les patients d'une part et par des observateurs d'autre part, [redacted] par rapport au placebo. Finalement, bien que Foquest[MC] procure un contrôle des symptômes du TDAH statistiquement supérieur à celui d'un placebo, l'ampleur de l'effet n'est pas cliniquement significative dans le contexte d'un devis d'étude à titration forcée.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Étude 063-008

Il s'agit d'une étude contrôlée, réalisée à double insu et en deux phases. Elle a pour objectif d'évaluer le délai et la durée d'action de la formulation de méthylphénidate dans un environnement de travail simulé par rapport à ceux d'un placebo sur une période de 16 heures. Les 59 patients inclus avaient reçu un diagnostic de TDAH selon les critères du DSM-5 et n'avaient jamais reçu de traitement ou avaient eu une réponse inadéquate à au moins un médicament, en termes de délai ou de durée d'action. Au cours de la première phase à devis ouvert, la dose reçue par les participants était titrée chaque semaine de façon à atteindre la dose optimale. Celle-ci correspond à la dose permettant une réduction d'au moins 30 % du score total sur l'échelle ADHD-5-RS. Au cours de la seconde phase menée en chassé-croisé, les patients étaient répartis aléatoirement pour poursuivre le traitement actif à la dose optimale ou recevoir le placebo. Chaque période de traitement, d'une durée d'une semaine, et séparée de la seconde par une semaine de sevrage, se termine par une évaluation lors d'une journée en milieu de travail simulé. Le paramètre principal évalué est le score total selon le *Permanent Product Measure of Performance* (PERMP). Ce dernier constitue la somme du nombre de problèmes mathématiques ayant fait l'objet d'une tentative de résolution ainsi que du nombre de problèmes résolus. Les principaux résultats, selon l'analyse en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude 063-008 (Wigal 2016)

Paramètre d'évaluation	Méthylphénidate (n = 45)	Placebo (n = 45)	Différence (IC 95%) Valeur p
Score total moyen selon le PERMP[a,b]	268,7	255,6	13,1 ([redacted] à [redacted]) p = 0,0064
ADHD-5-RS – Score total[c]	16,8	30,6	-13,8 (-[redacted] à -[redacted])
Variation du score SKAMP[d]	-3,5	0,1	-3,6
CGI-I[e]	1,8	3,2	-1,4

ADHD-5-RS: *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale-5*; CGI-I : *Clinical Global Impression-Improvement;* IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; n.d. : Non disponible; PERMP : *Permanent Product Measure of Performance*; SKAMP-C : *Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham Scale* – Score combiné.

a Résultats exprimés selon la méthode des moindres carrés.

b Outil évaluant l'exécution de problèmes mathématiques simples adaptés aux capacités des répondants. Le score total représente la somme des exercices ayant fait l'objet d'une tentative de résolution et de ceux ayant été résolus.

c L'échelle ADHD-5-RS (échelle de 0 à 54) évalue 18 symptômes du TDAH en nombre et sévérité. Elle comporte 2 sous-sections pour les symptômes d'inattention d'une part, et d'hyperactivité/impulsivité d'autre part. Chaque symptôme est évalué sur une échelle de 4 points variant de « Jamais ou rarement » à « Très souvent ». Une amélioration cliniquement significative se traduit par une réduction de 25 % à 30 % du score sur cette échelle. Questionnaires administrés par les cliniciens.

d L'échelle SKAMP comporte 13 sections évaluant les problèmes d'inattention et de comportement dans un environnement de travail simulé. Des scores plus élevés reflètent une altération plus importante.

e L'échelle CGI-I évalue l'amélioration globale de l'état de santé dans le temps selon un score allant de 1 (amélioration très importante) à 7 (détérioration très importante). Un score de 4 correspond à une absence de changement.

f Proportion de patients ayant eu une amélioration significative de leur score sur l'échelle CGI-I. Une amélioration significative désigne une amélioration importante ou très importante de l'état de santé selon le patient.

Les éléments clés relevés durant l'analyse de l'essai sont les suivants :

- La qualité méthodologique est acceptable; la répartition aléatoire est adéquate et le double insu a été préservé.
- L'étude inclut un faible nombre de sujets et leurs caractéristiques de départ sont peu détaillées; 80 % d'entre eux n'avaient jamais reçu de médicaments pour le TDAH, ce qui n'est pas

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

représentatif des indications reconnues aux fins de paiement par le régime général d'assurance médicaments qui permettent l'accès aux formulations à longue durée d'action uniquement lorsque les psychostimulants à courte durée d'action ne procurent pas un contrôle adéquat des symptômes.

- Le paramètre d'évaluation principal a pour but de mesurer la capacité des sujets à débuter une tâche, à s'y concentrer et à effectuer un travail écrit en station assise. Selon les auteurs, il permettrait de mesurer la performance volontaire sans courbe d'apprentissage et indépendamment du niveau de connaissances des sujets en mathématiques. Toutefois, il ne permet pas d'apprécier l'effet du traitement sur le large éventail d'impacts fonctionnels du TDAH comme le font certains outils validés couramment employés dans les essais cliniques. Par ailleurs, les sujets ont obtenu de meilleurs résultats au score PERMP lors de la seconde simulation en dépit des mesures qui avaient été prises pour prévenir l'effet d'apprentissage, et ce, quelle que soit la séquence à laquelle ils ont été assignés. Ce constat altère la validité de cet outil.
- Faute de comparateur actif, les bénéfices cliniques et le profil d'innocuité de la nouvelle formulation de méthylphénidate par rapport aux autres traitements disponibles ne peuvent être appréciés.

Le score PERMP total obtenu est supérieur lorsque les sujets reçoivent la nouvelle formulation de méthylphénidate que lorsqu'ils prennent le placebo. Bien que statistiquement significative, la différence de 13,1 points est difficile à interpréter en l'absence d'un seuil de signification clinique établi chez l'adulte; une différence de l'ordre de 28 points est jugée cliniquement significative chez une population pédiatrique par certains auteurs (Wigal 2011). De plus, une étude avec un devis semblable montre que l'utilisation de la lisdexamfétamine chez l'adulte est associée à une différence de 23,4 points (IC95 % 15,6 à 31,2) par rapport au placebo pour ce même paramètre (Wigal 2010). Par ailleurs, les scores obtenus au PERMP lors de la prise du traitement actif se distinguent de ceux de départ après environ une heure et se maintiennent jusqu'à 16 heures suivant l'administration du médicament. Bien que l'ampleur de la réponse soit moindre, un schéma semblable est constaté lorsque les patients reçoivent le placebo. En outre, la signification clinique des différences observées dans les scores SKAMP est également incertaine. La variation du score ADHD-5-RS montre quant à elle, une amélioration du contrôle des symptômes par rapport au placebo. Basé sur les résultats de cette étude, l'INESSS juge que l'efficacité de la nouvelle formulation à réduire les conséquences fonctionnelles du TDAH est incertaine.

Innocuité

Les résultats des études précitées montrent que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lorsque les sujets reçoivent le traitement actif sont la diminution de l'appétit, les maux de tête, l'insomnie, la bouche sèche, la nausée et la perte de poids. Le profil d'effets indésirables de la nouvelle formulation de méthylphénidate apparaît donc semblable à celui des psychostimulants. Une durée d'action prolongée jusqu'à 16 heures suivant son administration soulève toutefois la préoccupation de la diminution de la qualité du sommeil que pourrait engendrer Foquest^{MC}, d'autant plus qu'une altération de l'architecture du sommeil est fréquemment associée au TDAH.

Besoin de santé

Le TDAH est un trouble neuro-développemental chronique qui peut avoir des répercussions personnelles, sociales, familiales et professionnelles pour les personnes qui en sont atteintes. Les psychostimulants à longue action actuellement inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de l'adulte sont les sels mixtes d'amphétamine, la lisdexamfétamine ainsi que diverses formulations de méthylphénidate. La réponse clinique à l'une ou l'autre de ces molécules ainsi qu'aux différentes formulations varie d'une personne à l'autre. En effet, ces dernières ont des caractéristiques pharmacocinétiques variables en termes de durée d'action et de profil de libération. Il y a un besoin pour des formulations de plus longue durée pour les personnes qui n'ont pas un contrôle soutenu de leurs symptômes en fin de journée. Cependant, les données soumises ne permettent pas de conclure que Foquest[MC] comblerait ce besoin de santé; la nouvelle formulation de méthylphénidate constituerait tout au plus une option additionnelle de traitement pour les adultes souffrant de TDAH et dont le contrôle des symptômes est inadéquat avec les psychostimulants à courte durée d'action.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Foquest[MC] ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du TDAH chez l'adulte.

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

Motifs de la position unanime

- Foquest[MC] procure un contrôle des symptômes du TDAH statistiquement supérieur à celui d'un placebo, lorsque mesuré à l'aide d'une échelle validée. Toutefois, l'ampleur de l'effet n'est pas cliniquement significative dans le contexte d'un devis d'étude à titration forcée.
- L'efficacité de la nouvelle formulation à réduire les conséquences fonctionnelles du TDAH est incertaine.
- L'absence de données comparatives limite la possibilité d'apprécier l'efficacité relative de la nouvelle formulation par rapport aux autres psychostimulants à longue durée d'action.
- Le profil d'innocuité apparaît semblable à celui des psychostimulants; les conséquences d'une durée d'action accrue soulèvent toutefois des préoccupations en ce qui a trait à la qualité du sommeil des patients.
- Les données soumises ne permettent pas de conclure que Foquest[MC] comblerait un besoin de santé chez les patients qui ont quotidiennement besoin d'un contrôle de leurs symptômes jusqu'en soirée. Par ailleurs, plusieurs options thérapeutiques sont disponibles.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Wigal SB, Wigal T, Childress A, et coll.** The time course of effect of multilayer-release methylphenidate hydrochloride capsules: a ramdomized, double-blind study of adults with ADHD in a simulated adult workplace environment. J Attend Disord 2016; 1087054716672335 [Epub ahead of print].
- **Wigal SB, Wigal T, Schuck, S et coll.** Academic, behavioral, and cognitive effects of OROS® methylphenidate on older children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2011; 21(2): 121–31.
- **Wigal T, Brams M, Gasior M, et coll.** Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. Behav Brain Funct 2010; 6: 34.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).