

## **PSYCHOSTIMULANTS À LONGUE ACTION – Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité**

**Avis transmis à la ministre en mai 2019**

**Marques de commerce :** Adderall XR et versions génériques

**Dénomination commune :** Amphétamine (sels mixtes d')

**Fabricants :** Shire et autres

**Marque de commerce :** Biphentin

**Dénomination commune :** Méthylphénidate (chlorhydrate de)

**Fabricant :** Purdue

**Marques de commerce :** Concerta et versions génériques

**Dénomination commune :** Méthylphénidate (chlorhydrate de)

**Fabricants :** Janss. Inc et autres

**Marque de commerce :** Vyvanse

**Dénomination commune :** Lisdexamfétamine (dimésylate de)

**Fabricant :** Shire

### **Modification d'une indication reconnue**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de modifier les indications reconnues des formulations à longue durée d'action d'amphétamine, de méthylphénidate et de lisdexamfétamine pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). L'indication reconnue pour le paiement deviendrait la suivante.

#### **Indication reconnue pour le paiement proposée**

- ◆ pour le traitement des personnes avec un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité.

#### **À l'intention du public**

Les personnes atteintes d'un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ont de la difficulté à maintenir leur attention ou à contrôler leur comportement, ce qui entraîne des difficultés à l'école, au travail et dans leurs échanges avec les gens. Cela affecte très souvent leur estime de soi et peut provoquer une détresse émotionnelle.

Pour diminuer les problèmes causés par le TDAH, il est primordial de maîtriser les symptômes de façon adéquate, et ce, de façon stable dans le temps. La prise en charge du TDAH nécessite des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquentement, 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).

interventions adaptées aux besoins de chaque patient. Cette approche globale inclut un diagnostic adéquat, des interventions éducatives pour aider la famille à mieux comprendre ce trouble et soutenir leur proche ainsi qu'un soutien pour aider à modifier les comportements et l'environnement de la personne atteinte. Cette approche globale peut être combinée à des médicaments lorsque nécessaire. Les présents travaux sont limités à la question de l'usage des psychostimulants à longue durée d'action (Adderall XR<sup>MC</sup>, Biphentin<sup>MC</sup>, Concerta<sup>MC</sup> ou Vyvanse<sup>MC</sup>) comme première option de traitement plutôt qu'après l'essai des médicaments à courte durée d'action, dans le contexte où un traitement médicamenteux est pertinent et où le diagnostic est confirmé.

Dans les études, les formulations à longue durée d'action ne sont pas plus efficaces que celles à durée d'action courte et intermédiaire pour contrôler les symptômes du TDAH. En contexte de vie réelle, toutefois, les formulations à longue action facilitent l'adhésion au traitement comparativement aux autres formulations et permettent de réduire le risque de stigmatisation en évitant la prise de médicament à l'école ou au travail. Elles ont aussi l'avantage d'être mieux tolérées, de l'avis des cliniciens, et de comporter moins de risques d'utilisation pour des usages interdits. En outre, les psychostimulants à longue action semblent favoriser le fonctionnement en société des personnes atteintes du TDAH, par rapport aux formulations à durée d'action courte ou intermédiaire.

Les psychostimulants à longue durée d'action peuvent déjà être remboursés après l'essai de formulations à durée d'action courte ou intermédiaire. Une modification de l'indication reconnue pour le paiement des formulations à longue durée d'action ne comblerait pas à elle seule l'important besoin de santé en TDAH, puisqu'une approche globale de traitement (incluant par exemple des interventions pédagogiques et comportementales) est privilégiée. Par contre, cette modification pourrait éviter les abandons dus aux difficultés rencontrées avec les formulations à courte durée d'action. Elle permettrait aussi de devancer l'utilisation de la catégorie de médicaments la plus susceptible de procurer des bénéfices individuels et collectifs à long terme.

Le coût des psychostimulants à longue durée d'action est plus élevé que celui des psychostimulants à durée d'action courte ou intermédiaire. Les avantages relevés dans les études en contexte de vie réelle sont que les formulations à longue durée d'action facilitent la prise adéquate des médicaments comparativement aux autres formulations et peuvent être mieux tolérées. Toutefois, il est difficile de quantifier ces avantages. L'INESSS estime que durant les trois prochaines années, le retrait du critère obligeant l'utilisation de formulations à durée d'action courte ou intermédiaire pour avoir accès à une formulation à longue durée d'action entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 1,2 million de dollars sur le budget du système de santé.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches, de contrôler les symptômes à court et à long terme afin de réduire l'impact du TDAH sur leur qualité de vie. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé et qu'elles favorisent un usage optimal des traitements. C'est pourquoi l'INESSS recommande à la ministre de rembourser les psychostimulants à longue durée d'action en première intention pour le traitement du TDAH, à la condition que leur utilisation demeure encadrée par une indication reconnue.

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).

# Évaluation

## DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Lorsqu'une prise en charge pharmacologique est nécessaire, les stimulants du système nerveux central constituent le traitement de première intention du TDAH. Plusieurs psychostimulants, dont l'action passe par l'élévation des concentrations de noradrénaline et de dopamine, figurent sur les listes des médicaments.

Les psychostimulants à courte durée d'action, soit le méthylphénidate (Ritalin<sup>MC</sup> et versions génériques) et la dexamphétamine (Dexédrine<sup>MC</sup> et version générique), ainsi que ceux à durée d'action intermédiaire (Ritalin SR<sup>MC</sup>, Dexédrine<sup>MC</sup> spansule et versions génériques) sont inscrits dans la section régulière des listes des médicaments. Les psychostimulants à longue durée d'action, soit le méthylphénidate (Biphentin<sup>MC</sup>, Concerta<sup>MC</sup> et versions génériques), les sels mixtes d'amphétamine (Adderall XR<sup>MC</sup> et versions génériques) et la lisdexamfétamine (Vyvanse<sup>MC</sup>), sont actuellement inscrits dans la section des médicaments d'exception. Ils sont remboursés pour les personnes n'ayant pas obtenu un contrôle satisfaisant des symptômes avec les médicaments à durée d'action courte ou intermédiaire. L'indication de paiement actuelle de ces agents est la suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes avec un trouble déficitaire de l'attention chez qui l'usage du méthylphénidate à courte action ou de la dexamphétamine n'a pas permis un bon contrôle des symptômes de la maladie. Avant de conclure à l'inefficacité de ces traitements, le stimulant doit avoir été titré de façon optimale, à moins d'une justification pertinente.

L'atomoxétine (Strattera<sup>MC</sup> et versions génériques), inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, et la guanfacine (Intuniv<sup>MC</sup> XR), agoniste  $\alpha$ -2 adrénergique, sont des médicaments non psychostimulants remboursés en cas de contrôle inadéquat des symptômes du TDAH ou de contre-indication aux psychostimulants. Ils ne font pas l'objet du présent avis.

L'INESSS est conscient de la problématique relative au diagnostic et à la prise en charge globale du TDAH. Ces aspects nécessitent de plus vastes travaux qui ne sont pas l'objet du présent avis. Ce dernier a pour objectif d'apprécier la pertinence de modifier l'indication de paiement des psychostimulants à longue durée d'action, afin de permettre leur remboursement en première intention de traitement du TDAH. Cette réévaluation est réalisée à l'initiative de l'INESSS, en réponse aux préoccupations de cliniciens quant au décalage des indications reconnues par rapport à la pratique clinique. Celles-ci précisent notamment que :

- L'indication reconnue aux fins de remboursement actuelle nécessite le recours à une formulation à courte action avant d'avoir accès aux formulations à longue action. Cela va à l'encontre des lignes directrices canadiennes de la *Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Alliance* (CADDRA 2018), qui recommandent l'utilisation d'un psychostimulant à longue durée d'action en première intention. Cette situation place les cliniciens dans une position inconfortable puisqu'en pratiquant selon les recommandations des sociétés savantes, ils ne respectent pas les indications reconnues aux fins de paiement établies.
- Un traitement inadéquat du TDAH peut avoir des conséquences individuelles et sociétales à long terme.

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).

## BREF HISTORIQUE

|               |   |
|---------------|---|
| Juin 2005     | <a href="#"><u>Concerta<sup>MC</sup> – Ajout aux listes de médicaments – Médicament d’exception</u></a><br>(enfants et adolescents)   |
| Juin 2006     | <a href="#"><u>Adderall XR<sup>MC</sup> – Ajout aux listes de médicaments – Médicament d’exception</u></a><br>(enfants et adolescents)  |
| Juin 2007     | <a href="#"><u>Biphentin<sup>MC</sup> – Ajout aux listes de médicaments – Médicament d’exception</u></a><br>(enfants et adolescents)  |
| Juin 2009     | <a href="#"><u>Concerta<sup>MC</sup> – Modification d’une indication reconnue par le Conseil – Médicament d’exception</u></a> (ajout de l’indication de traitement pour les adultes)              |
| Octobre 2009  | <a href="#"><u>Adderall XR<sup>MC</sup> – Modification d’une indication reconnue par le Conseil – Médicament d’exception</u></a> (ajout de l’indication de traitement pour les adultes)           |
| Octobre 2011  | <a href="#"><u>Vyvanse<sup>MC</sup> – Ajout aux listes de médicaments – Médicament d’exception</u></a> (enfants, adolescents et adultes)  |
| Décembre 2016 | <a href="#"><u>Biphentin<sup>MC</sup> – Modification d’une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d’exception</u></a> (ajout de l’indication de traitement pour les adultes) |

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique des psychostimulants à longue durée d’action a été reconnue par le passé. Cela était basé sur des études cliniques documentant l’ampleur du contrôle des symptômes du TDAH, un profil d’innocuité acceptable ainsi que les bénéfices obtenus sur les aspects fonctionnels des patients. Les résultats de ces essais n’avaient pas permis de dégager de différence significative en ce qui a trait à l’efficacité et à l’innocuité des formulations à longue durée d’action, comparativement à celles dont la durée d’action est courte ou intermédiaire.

L’inobservance demeure très fréquente chez les patients souffrant de TDAH. Toutefois, une compilation de preuves issues d’études observationnelles (Lachaine 2012, Lage 2004, Lawson 2012, Palli 2012, Gajria 2014) indique que l’utilisation de formulations à longue durée d’action s’accompagne d’une hausse de l’adhésion au schéma posologique et d’un accroissement de la persistance du patient à suivre son traitement, deux composantes de l’observance, par rapport à celles obtenues avec les formulations à courte durée d’action. La facilité d’utilisation des médicaments à longue durée d’action et la plus grande stabilité des concentrations plasmatiques qu’ils procurent, qui concourent à accroître la tolérance et la stabilité du contrôle des symptômes au cours de la journée, sont possiblement à l’origine de l’amélioration de l’observance du traitement.

## Perspective du clinicien

Pendant son évaluation, l’INESSS a reçu une lettre de l’association des médecins psychiatres du Québec. Certains avantages, tels qu’une meilleure observance du traitement ainsi que l’amélioration d’aspects fonctionnels sur les plans familial, professionnel et social, sont accordés aux formulations à longue durée d’action par rapport aux formulations à durée d’action courte ou intermédiaire. Les psychostimulants à longue durée d’action sont également favorisés lorsqu’il existe un risque de mésusage ou de détournement chez le patient ou un membre de son entourage.

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).

En situation clinique, les médicaments à longue durée d'action présentent, par rapport aux médicaments à courte durée d'action, des différences quant à la tolérance. En effet, la pharmacocinétique des formulations à courte durée d'action et le schéma posologique qu'elles imposent provoquent des effets de pics et de creux des concentrations plasmatiques de médicaments, qui peuvent se traduire par un inconfort lié à un rebond des symptômes et à l'apparition ou à la recrudescence d'une irritabilité pour certains patients (Carlson 2003). Ces effets indésirables sont exacerbés par une observance erratique. Par ailleurs, quelle que soit la durée d'action des psychostimulants, une tolérance aux effets indésirables s'installe si la prise est régulière et soutenue. Ainsi, une observance non optimale peut se traduire par la persistance des effets indésirables. C'est pourquoi les experts jugent que les formulations à longue durée d'action sont mieux tolérées que celles à durée d'action courte ou intermédiaire.

Les lignes directrices canadiennes sur le TDAH (CADDRA) mentionnent qu'en commençant un traitement moins bien toléré, les patients pourraient ne plus souhaiter recevoir de traitement médical par la suite, ce qui entraîne des conséquences personnelles et sociétales.

### **Perspective du patient**

Les fluctuations des concentrations plasmatiques des médicaments pouvant être provoquées par les formulations à courte durée d'action font que certains patients peuvent se sentir survoltés, irritables ou mal dans leur peau dans les moments qui précèdent la prise de la dose suivante. Les activités de la vie quotidienne, professionnelle ou académique, ainsi que les troubles inhérents au TDAH peuvent empêcher ou complexifier le respect du schéma posologique de ces formulations. En effet, la prise de plusieurs doses par jour constitue un défi pour les patients souffrant de TDAH; or, les oublis peuvent exacerber les effets indésirables de fin de dose et nuire au contrôle des symptômes.

Il est plus aisé de prendre une formulation qui ne nécessite qu'une prise par jour, le matin, avant que ne débute la journée et ses sources de distraction. Chez les enfants, d'autres obstacles peuvent rendre difficile, voire impossible, l'utilisation des formulations à courte durée d'action. L'incapacité de l'école de donner la dose de médicament à l'heure du dîner ou une heure de prise qui ne coïncide pas avec l'heure du dîner peuvent constituer des obstacles à l'observance. Enfin, la prise de médicaments en milieu scolaire ou professionnel s'accompagne d'un risque de stigmatisation ou d'usage illicite. Ainsi, les psychostimulants à longue durée d'action sont plus acceptables que les formulations à durée d'action courte ou intermédiaire aux yeux des patients. Or, l'acceptabilité du traitement constitue, avec l'adhésion au schéma posologique et la persistance du patient à suivre son traitement, prérequis indispensable à l'observance.

### **Besoin de santé**

En raison des répercussions émotionnelles, sociales, familiales et académiques ou professionnelles importantes du TDAH aux différents stades de la vie, il est primordial d'en contrôler les symptômes de façon adéquate, et ce, de façon stable dans le temps. Ce trouble nécessite une approche thérapeutique multimodale adaptée aux besoins spécifiques et aux préférences de chaque patient. Cette approche globale sous-tend un diagnostic approprié, un soutien éducatif pour aider la famille à mieux comprendre le trouble et à soutenir leur proche dans sa prise en charge, ainsi que des interventions pédagogiques, comportementales et environnementales, en association avec des médicaments si cela est approprié. Les interventions psychosociales régulières jouent un rôle primordial dans la prise en charge de patients

|   |
|---|
| 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). |
|---|

souffrant du TDAH, particulièrement durant les périodes de transition de la vie. Il existe actuellement un besoin d'optimiser l'approche multimodale en termes d'exactitude du diagnostic et de globalité de la prise en charge afin de maximiser la qualité de vie et l'estime de soi des patients et de réduire au minimum les répercussions sur la personne et sa famille.

La réponse aux psychostimulants actuellement inscrits sur les listes des médicaments, quelles que soient la molécule considérée et sa durée d'action, peut varier d'un individu à l'autre. Toutefois, il n'a jamais été démontré que les formulations à longue durée d'action procuraient un meilleur contrôle des symptômes du TDAH que celles à durée d'action courte ou intermédiaire. L'utilisation de ces dernières est toutefois moins aisée, en raison de ses prises multiples, pour une population dans laquelle l'observance constitue habituellement un défi. Par ailleurs, le transport de formulations à courte durée d'action en milieu scolaire s'accompagne d'un risque de stigmatisation et accroît le risque de mésusage et de détournement. Leur profil pharmacocinétique peut nuire à l'innocuité et à l'observance du traitement, et, donc, à l'efficacité de ce dernier. En outre, bien qu'aucune étude ne permette de le démontrer formellement, les bienfaits à long terme des médicaments à courte durée d'action sur les répercussions fonctionnelles du TDAH pourraient se révéler moins importants que ceux obtenus avec les formulations à longue durée d'action. Toutefois, ces dernières peuvent déjà être remboursées après l'essai de formulations à durée d'action courte ou intermédiaire.

Il semble ainsi peu probable qu'une modification de l'indication reconnue des formulations à longue durée d'action puisse combler l'important besoin de santé chez les personnes qui ont reçu un diagnostic de TDAH au Québec. Une telle modification permettrait de devancer de plusieurs semaines le recours à la catégorie de médicaments qui semble la plus susceptible de procurer des bénéfices individuels et collectifs à long terme. Cela aurait pour effet de minimiser le nombre de changements de formulation nécessaire au contrôle adéquat des symptômes, ainsi que les conséquences possibles de tels changements (INESSS 2018). L'élargissement de l'indication reconnue pourrait également empêcher que certaines personnes abandonnent l'idée de prendre des médicaments à la suite d'une mauvaise expérience avec les formulations à durée d'action courte ou intermédiaire.

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).

### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue des formulations à longue durée d'action d'amphétamine, de méthylphénidate et de lisdexamfétamine pour le traitement du TDAH, afin de permettre leur utilisation en première intention.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les données cliniques démontrent que les psychostimulants à longue durée d'action et ceux à durée d'action courte ou intermédiaire ont une efficacité similaire. Il n'y a pas de données démontrant des bénéfices incrémentaux des formulations à longue durée d'action sur le contrôle des symptômes et la capacité à fonctionner en société des patients atteints du TDAH.
- Toutefois, les psychostimulants à longue durée d'action seraient mieux tolérés que ceux à durée d'action courte et intermédiaire, ce qui concourt à améliorer l'observance du traitement et la persistance du patient à suivre celui-ci.
- Les bénéfices procurés par les psychostimulants à longue durée d'action sur les aspects fonctionnels pourraient se traduire par une diminution des conséquences négatives individuelles et collectives du TDAH à long terme.
- Une modification de l'indication reconnue des formulations à longue durée d'action ne comblerait pas l'important besoin de santé des personnes ayant reçu un diagnostic du TDAH au Québec. Elle permettrait toutefois de devancer le recours à la catégorie de médicaments la plus susceptible de procurer des bénéfices à long terme.

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

Le coût mensuel de traitement par les différentes versions novatrices et génériques de psychostimulants à durée d'action courte et intermédiaire (méthylphénidate et dexamphétamine) varie de 3 à 122 \$. Celui des psychostimulants à longue durée d'action (méthylphénidate, sels mixtes d'amphétamine et lisdexamfétamine) varie quant à lui de 15 à 122 \$. Ces coûts sont calculés à partir des posologies recommandées par les monographies de produit, tous âges confondus.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-conséquences a été effectuée par l'INESSS. Elle a pour but de comparer les formulations de psychostimulants à longue durée d'action aux formulations à durée d'action courte et intermédiaire pour la prise en charge du TDAH. Bien que leur reconnaissant toujours une efficacité et une innocuité comparables en vertu d'études cliniques, l'INESSS est d'avis que l'accumulation de preuves issues d'études en contexte de vie réelle permet d'attribuer certains avantages à l'utilisation de la formulation à longue durée d'action. En parallèle avec les coûts, ces avantages sont donc présentés dans le tableau ci-dessous, afin de mieux apprécier le rendement pharmacoéconomique de ces formulations.

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).

**Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant les formulations à longue durée d'action à celles à durée d'action courte et intermédiaire pour le traitement du TDAH (INESSS)**

|   | Formulation à longue durée d'action   | Formulation à durée d'action courte et intermédiaire               |
|---|---|--|
| <b>COÛTS</b>                              |   |  |
| Administration                            | 1 fois par jour   | 1 à 3 fois par jour  |
| Coût de traitement mensuel <sup>a,b</sup> | Méthylphénidate : 25 \$ à 122 \$<br>Sels mixtes d'amphétamine : 27 \$<br>Lisdexamfétamine : 99 \$   | Méthylphénidate : 21 \$ à 25 \$<br>Dexamphétamine : 84 \$ à 122 \$ |
| Coût de traitement mensuel pondéré        |   |  |
| Selon la dose maximale <sup>c</sup>       | 110 \$  | 32 \$  |
| Selon l'utilisation réelle <sup>d</sup>   | 67 \$   | 10 \$  |
| <b>CONSÉQUENCES</b>                       |   |  |
| Efficacité                                | Selon des études cliniques documentant le contrôle des symptômes du TDAH, l'efficacité des différentes formulations est comparable.   |  |
| Innocuité                                 | Selon ces mêmes études cliniques, l'innocuité est comparable entre les différentes formulations en ce qui concerne les effets indésirables observés.                        |  |
| Observance                                | L'adhésion au schéma posologique et la persistance du patient à suivre son traitement sont accrues en contexte de vie réelle avec les formulations à longue durée d'action. |  |
| Tolérance                                 | La tolérance, selon les études observationnelles, serait meilleure avec les formulations à longue durée d'action.   |  |

- a Le coût de traitement mensuel est calculé selon la dose maximale recommandée par la monographie de produit. Ce coût pourrait être sous-estimé, car les doses recommandées par les lignes directrices canadiennes (CADDRA 2018) excèdent parfois la dose maximale recommandée par la monographie.
- b En raison des différents teneurs disponibles et des coûts de celles-ci, plusieurs combinaisons de teneurs existent pour une même posologie quotidienne. Le coût de traitement mensuel, pour certaines combinaisons, peut donc être supérieur à celui de la dose la plus élevée.
- c Ce coût est calculé selon la dose maximale recommandée par la monographie.
- d Ce coût est calculé selon les coûts quotidiens issus des données de facturation de la RAMQ.

Cette analyse, qui compare les conséquences et les coûts des différentes formulations de psychostimulants, a conduit à plusieurs constats pharmacoéconomiques :

- Selon la dose maximale recommandée par la monographie de produit et selon l'utilisation réelle des médicaments, le coût de traitement mensuel pondéré des psychostimulants à longue durée d'action est supérieur à celui des psychostimulants à durée d'action courte ou intermédiaire, soit de 78 \$ et de 57 \$, respectivement.
- Pour ce qui est de l'efficacité et de l'innocuité relatives des formulations à longue durée d'action et de celles à durée d'action courte ou intermédiaire, elles sont similaires, selon les données d'études cliniques disponibles.
- Selon des études cliniques observationnelles, l'accumulation de la preuve indique que l'observance est accrue avec les formulations à longue durée d'action. De plus, la facilité d'utilisation, grâce à une prise univoque, ainsi que la plus grande stabilité des concentrations plasmatiques qu'elles procurent concourent à accroître la tolérance et le contrôle des symptômes, comparativement aux formulations à durée d'action courte ou intermédiaire.

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).

## **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)**

### **Répercussions sociétales du TDAH**

Les répercussions sociales et économiques à long terme d'un meilleur contrôle du TDAH sont au cœur des préoccupations. Plusieurs études (Mannuzza 2008, Wilens 2011, Cussen 2012, Klein 2012, Nigg 2013, Fletcher 2014, Fredriksen 2014, Hartge 2018) documentent les répercussions du TDAH aussi bien chez les personnes atteintes que dans leur entourage et dans la société.

Ces études montrent notamment que les personnes souffrant de TDAH sont plus susceptibles :

- d'avoir un niveau scolaire et professionnel inférieur à celui qu'ils auraient pu avoir, considérant leur potentiel et celui des personnes ne souffrant pas de TDAH;
- d'avoir un statut socio-économique inférieur à celui des personnes n'ayant pas ce trouble;
- de développer un trouble de la personnalité, du comportement ou psychiatrique;
- de développer des troubles d'abus de substances;
- d'avoir des comportements criminels;
- d'avoir des conduites sexuelles à risques;
- de nécessiter une consultation médicale à la suite d'une blessure accidentelle;
- d'avoir un accident de la route;
- d'avoir une qualité de vie familiale moindre, marquée par davantage de conflits parentaux, de divorces et de méthodes d'éducation coercitives.

### **Effets du traitement sur les conséquences à long terme du TDAH**

Plusieurs études montrent que les médicaments indiqués dans le traitement du TDAH affectent favorablement la santé de la population et les autres composantes du système de santé et de services sociaux. Bien que leur niveau de preuve ne soit pas élevé, en raison de leur nature observationnelle, elles indiquent, entre autres, une corrélation entre la prise en charge médicamenteuse du TDAH et :

- l'amélioration des résultats académiques, du statut professionnel, du fonctionnement social et de l'estime de soi (Prasad 2013, Arnold 2015, Harpin 2016);
- la diminution des troubles du comportement antisocial (Shaw 2012);
- la diminution des problèmes de dépendance (Shaw);
- la réduction du risque de développer des troubles psychiatriques (Biederman 2009);
- la réduction du risque de développer des comportements criminels (Lichtenstein 2012, Dalsgaards 2014);
- la réduction possible du risque de blessures accidentelles (Amiri 2017) et d'accidents de la route (Chang 2014), ce qui pourrait réduire le taux de mortalité chez les personnes souffrant du TDAH (Spencer 2014, Dalsgaards 2015).

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

- à l'absentéisme au travail des parents d'enfants souffrant de ce trouble;
- à la perte de productivité au travail des adultes souffrant du TDAH;
- à leur capacité à assumer leur rôle parental et à gérer certains aspects de leur vie personnelle;
- aux conséquences physiques (blessures, accidents, obésité, infections transmissibles sexuellement et par le sang, grossesses non planifiées) pour le patient et son entourage, le cas échéant;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquent, 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).

- à l'altération de la qualité de vie et aux conséquences psychologiques subies par le patient souffrant du TDAH et de son entourage.

Le TDAH non contrôlé ou contrôlé de manière sous-optimale a des conséquences majeures à long terme pour l'individu et pour la société, particulièrement aux périodes charnières de la vie que constituent l'enfance et l'adolescence, mais également à l'âge adulte. Cependant, rien n'indique que les médicaments à longue durée d'action réduisent davantage les conséquences négatives à long terme du TDAH que les médicaments à durée d'action courte ou intermédiaire utilisés de façon adéquate.

L'amélioration du contrôle, procurée par une meilleure adhésion au traitement en lien avec un schéma posologique moins contraignant et un profil de tolérance pouvant être plus acceptable pour certains patients, pourrait concourir à une réduction des conséquences négatives individuelles et collectives du TDAH.

En outre, les indications reconnues actuellement permettent l'accès aux psychostimulants à longue durée d'action seulement après l'essai infructueux des formulations à courte durée d'action. Elles ne sont donc pas cohérentes avec les lignes directrices canadiennes et internationales sur le TDAH (CADDRA 2018, Bolea-Alamañac 2014, Feldman 2018, Kooij 2014) qui préconisent l'utilisation des psychostimulants à longue durée d'action en première intention de traitement lorsque le recours à un traitement pharmacologique est nécessaire. Elles ne sont toutefois pas contradictoires avec les lignes directrices qui considèrent les psychostimulants, sans considération pour leur formulation, comme traitement de première intention (NICE 2018, SIGN 2009, AAP 2011, Felt 2014).

L'ampleur actuelle du recours au traitement pharmacologique du TDAH constitue une préoccupation importante. Une modification de l'indication reconnue pour le paiement des formulations à longue durée d'action ne devrait théoriquement pas conduire à un risque additionnel de mésusage ou de mauvaise utilisation. La problématique de la prise en charge globale du TDAH et de l'optimisation de l'approche multimodale, y compris de l'exactitude du diagnostic et de la rationalisation du recours à la médication, devrait être abordée dans le cadre de travaux de grande envergure. Les problèmes liés au diagnostic, à la place du traitement pharmacologique par rapport aux thérapies non médicamenteuses et à la prise en charge des patients au sein du réseau de la santé et des services sociaux québécois devraient constituer des priorités.

### **Analyse d'impact budgétaire**

L'impact budgétaire de la modification de l'indication reconnue pour le paiement des psychostimulants à longue durée d'action, dans laquelle l'obligation d'utiliser un psychostimulant à durée d'action courte ou intermédiaire est retirée, a été calculé selon plusieurs hypothèses. Les estimations ont notamment été effectuées à partir des données de facturation de la RAMQ sur la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2017, soit les données les plus récentes disponibles avec 365 jours de suivi.

Réalisée uniquement chez les nouveaux utilisateurs de traitement pour le TDAH, elle s'est basée sur les éléments suivants :

- Une personne est considérée comme un nouvel utilisateur si elle n'a pas reçu de médicament pour le traitement du TDAH dans les 365 jours précédant sa première ordonnance de

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).

psychostimulants à durée d'action courte ou intermédiaire, et si elle était assurée en continu durant cette période.

- Parmi ceux-ci, les nouveaux utilisateurs ayant commencé leur traitement en monothérapie ont été considérés : ils ont été divisés en deux groupes et analysés séparément selon leur persistance ou non à suivre le traitement à 31 jours et leur durée moyenne de traitement.
- Il a été estimé, à partir des avis d'experts consultés, qu'advenant une modification du critère des psychostimulants à longue durée d'action, 85 % de ces nouveaux utilisateurs auraient pris un tel traitement plutôt qu'un psychostimulant à action courte ou intermédiaire.
- Un coût moyen quotidien du traitement pour chacune des catégories de psychostimulants a été calculé à partir des données de facturation de la RAMQ.

**Impact budgétaire net de la modification de l'indication reconnue pour le paiement des psychostimulants à longue durée d'action**

|                                      | An 1   | An 2       | An 3       | Total              |
|--------------------------------------|--|------------|------------|--------------------|
| RAMQ <sup>a</sup>                    | 383 613 \$                                     | 397 785 \$ | 412 001 \$ | 1 193 399 \$       |
| Nombre de personnes                  | 3 155  | 3 271      | 3 387      | 3 387 <sup>b</sup> |
| Analyses de sensibilité <sup>a</sup> | Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>c</sup> |            |            | 533 522 \$         |
|                                      | Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>d</sup>  |            |            | 1 403 997 \$       |

- a Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que 38 % des ordonnances de psychostimulants à durée d'action courte ou intermédiaire seraient transférées aux versions à longue durée d'action.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que 100 % des ordonnances de psychostimulants à durée d'action courte ou intermédiaire seraient transférées aux versions à longue durée d'action.

Il ressort de cette analyse qu'un coût additionnel de 1,2 M\$ pourrait s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois années suivant la modification de l'indication reconnue pour le paiement, si le critère d'utilisation préalable des psychostimulants à durée d'action courte ou intermédiaire est retiré. En analyse de sensibilité, les parts de marché que les psychostimulants à longue durée d'action prendraient aux psychostimulants à durée d'action courte ou intermédiaire ont été modulées. Advenant que la totalité des ordonnances des nouveaux utilisateurs soit pour une formulation à longue durée d'action, les coûts sur trois ans seraient portés à 1,4 M\$, alors que s'il s'agissait d'une proportion de seulement 38 % des parts de marché, ils seraient plutôt d'environ 500 000 \$.

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue pour le paiement des formulations à longue durée d'action d'amphétamine, de méthylphénidate et de lisdexamfétamine pour le traitement du TDAH, afin de permettre leur utilisation en première intention.

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

**Motifs de la position unanime**

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).

- Les psychostimulants à longue durée d'action seraient mieux tolérés que ceux à durée d'action courte et intermédiaire, ce qui concourt à améliorer l'observance du traitement et la persistance du patient à suivre celui-ci.
- Il est supposé qu'en améliorant la tolérance et l'adhésion au traitement, les bénéfices procurés par les psychostimulants à longue durée d'action sur les aspects fonctionnels pourraient se traduire par une diminution des conséquences négatives individuelles et collectives du TDAH à long terme.
- Une modification de l'indication reconnue des formulations à longue durée d'action ne comblerait pas l'important besoin de santé des personnes qui ont reçu un diagnostic du TDAH au Québec. Elle permettrait néanmoins de devancer de plusieurs semaines le recours à la catégorie de médicaments qui semble la plus susceptible de procurer des bénéfices individuels et collectifs à long terme.
- Afin de limiter le risque que les psychostimulants à longue durée d'action soient employés pour d'autres usages n'ayant pas été évalués par l'INESSS, il est jugé prudent de maintenir leur inscription dans la section des médicaments d'exception.
- Bien que le coût de traitement des psychostimulants à longue durée d'action soit plus élevé que celui des formulations à durée d'action plus courte, il est difficile d'apprécier leur efficacité puisque les bénéfices qui se dégagent des études observationnelles sont difficilement quantifiables.
- La modification de l'indication reconnue pour le paiement des psychostimulants à longue durée d'action pourrait engendrer des coûts de 1,2 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, la modification de l'indication de paiement des formulations à longue durée d'action d'amphétamine, de méthylphénidate et de lisdexamfétamine constituerait une décision responsable, juste et équitable.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amiri S, Sadeghi-Bazargani H, Nazari S, et coll.** Attention deficit/hyperactivity disorder and risk of injuries: A systematic review and meta-analysis. *J Inj Violence Res* 2017;9(2):95-105.
- **Arnold LE, Hodgkins P, Caci H, et coll.** Effect of treatment modality on long-term outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *PLoS One* 2015;10(2):e0116407.
- **Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, et coll.** Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics* 2009;124(1):71-8.
- **Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, et coll.** Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28(3):179-203.
- **Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Alliance (CADDRA)** : Lignes directrices canadiennes pour le TDAH, quatrième édition, 2018.
- **Carlson GA, Kelly KL.** Stimulant rebound: How common is it and what does it mean? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:137-42.
- **Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, et coll.** Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA Psychiatry* 2014;71(3):319-25.

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).

- **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.
- **Dalsgaard S, Nielsen HS, Simonsen M.** Consequences of ADHD medication use for children's outcomes. *J Health Econ* 2014;37:137-51.
- **Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, et coll.** Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 2015;385(9983):2190-6.
- **Feldman ME, Charach A, Bélanger SA, et coll.** ADHD in children and youth: Part 2—Treatment. *Paediatr Child Health* 2018;23(7):462–72.
- **Fletcher JM.** The effects of childhood ADHD on adult labor market outcomes. *Health Econ* 2014;23(2):159-81.
- **Fredriksen M, Dahl AA, Martinsen EW, et coll.** Childhood and persistent ADHD symptoms associated with educational failure and long-term occupational disability in adult ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord* 2014;6(2):87-99.
- **Gajria K, Lu M, Sikirica V, et coll.** Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder - a systematic literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1543-69.
- **Harpin V, Mazzone L, Raynaud JP, et coll.** Long-term outcomes of ADHD: A systematic review of self-esteem and social function. *J Atten Disord* 2016;20(4):295-305.
- **Hartge J, Toledo P.** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and its comorbid mental disorders: An evaluation of their labor market outcomes. *J Ment Health Policy Econ* 2018;21(3):105-21.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Pharmacocinétique, efficacité, innocuité et persistance au traitement avec les versions génériques de Concerta<sup>MC</sup> comparativement à Concerta<sup>MC</sup>. Rapport rédigé par Ann Lévesque. Québec, Qc : INESSS; 2018. 101 p. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/ServicesSociaux/INESSS\\_Pharmacocinetique\\_Concerta.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/ServicesSociaux/INESSS_Pharmacocinetique_Concerta.pdf)
- **Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, et coll.** Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(12):1295-303.
- **Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, et coll.** Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry* 2019;(56):14–34.
- **Lachaine J, Beauchemin C, Sasane R, et coll.** Treatment patterns, adherence, and persistence in ADHD: a Canadian perspective. *Postgraduate medicine* 2012;124(3):139-48.
- **Lage M, Hwang P.** Effect of methylphenidate formulation for attention deficit hyperactivity disorder on patterns and outcomes of treatment. *J Child Adol Psychop* 2004;14(4):575-81.
- **Lawson KA, Johnsrud M, Hodgkins P, et coll.** Utilization patterns of stimulants in ADHD in the Medicaid population: a retrospective analysis of data from the Texas Medicaid program. *Clin Ther* 2012;34(4):944-56.
- **Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, et coll.** Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 2012;367(21):2006-14.
- **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 Res* 2008;160(3):237-46.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (Clinical Guideline NG87). 2018. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87> (consulté le 1<sup>er</sup> février 2019).
- **Nigg JT.** Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes. *Clin Psychol Rev* 2013;33(2):215-28.
- **Palli SR, Kamble PS, Chen H, et coll.** Persistence of stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22(2):139-48.
- **Prasad V, Brogan E, Mulvaney C, et coll.** How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013;22(4):203-16.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquent, 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).

- **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people (Clinical Guideline 112) 2009. Disponible à: <http://www.sign.ac.uk/sign-112-management-of-attention-deficit-and-hyperkinetic-disorders-in-children-and-young-people.html> (consulté le 1<sup>er</sup> février 2019).
- **Shaw M, Hodgkins P, Caci H, et coll.** A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. BMC Medicine 2012;10:99.
- **Spencer TJ, Faraone SV, Tarko L, et coll.** Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes in adults. J Nerv Ment Dis 2014;202(10):725-31.
- **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. J Am Acad Child Adolesc 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 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).