

FOQUEST^{MC}

Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité – Pédiatrie

Avis transmis au ministre en janvier 2023

Marque de commerce : Foquest

Dénomination commune : Méthylphénidate (chlorhydrate de)

Fabricant : Elvium

Forme : Capsule à longue action

Teneurs : 25 mg, 35 mg, 45 mg, 55 mg et 70 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Foquest^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Foquest^{MC} est une formulation de méthylphénidate à longue action présentant un profil biphasique de libération du principe actif, soit 20 % à libération immédiate et 80 % à libération retardée. Comme plusieurs psychostimulants, son mécanisme d'action passe par l'élévation des concentrations de noradrénaline et de dopamine au niveau cérébral.

Il s'administre par voie orale et est indiqué pour « le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les patients âgés de 6 ans ou plus ».

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Foquest^{MC} par l'INESSS pour le traitement du TDAH en pédiatrie. Une réévaluation de ce traitement dans la population adulte a été réalisée en concomitance avec la présente évaluation ([INESSS 2023](#)).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le TDAH est un trouble neurodéveloppemental chronique. Il est estimé qu'environ 5 à 7 % des enfants et des adolescents en sont atteints (Polanczyk 2007). De grandes variations s'observent dans la prévalence du TDAH, celles-ci étant principalement dues aux critères diagnostiques et à la méthodologie utilisée. Au Québec, la prévalence à vie du TDAH s'élève à 11,3 %, le ratio étant de 2 garçons pour 1 fille (INSPQ 2019). Chez la majorité des enfants et des adolescents, ce trouble persiste à l'âge adulte.

Selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5^e édition* (DSM-5), le TDAH est « un mode persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité qui interfère avec le fonctionnement ou le développement. » L'inattention se manifeste sur le plan comportemental par une tendance à la distraction, un manque de persévérance, une difficulté à maintenir l'attention et une désorganisation. L'hyperactivité correspond à une activité motrice excessive dans des situations où cela est inapproprié, alors que l'impulsivité réfère à des actions précipitées sans réflexion sur leurs possibles conséquences.

Pour les enfants d'âge scolaire, la prise en charge des symptômes passe par la mise en place d'interventions psychosociales, tant à l'école qu'à la maison, ainsi que par la prise de médicaments. Les lignes directrices canadiennes de la *Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Alliance* (CADDRA) recommandent l'utilisation en 1^{re} intention de psychostimulants à longue durée d'action (CADDRA 2020). Ces derniers, comparativement aux psychostimulants à courte durée d'action, permettent de réduire le nombre de prises quotidiennes, d'améliorer la maîtrise des symptômes sur une plus longue période, de diminuer l'effet rebond et de réduire le risque de détournement. Il existe 2 classes de psychostimulants, soit ceux à base de méthylphénidate et ceux à base d'amphétamines. Sur le plan populationnel, ces 2 classes présentent une efficacité et un profil d'innocuité comparables. Toutefois, sur le plan individuel, la réponse ou la tolérance à l'une ou l'autre de ces classes peut varier (CADDRA 2020). De plus, au sein d'une même classe de psychostimulants, les caractéristiques pharmacocinétiques de chacune des formulations, notamment la durée d'action et le profil de libération, peuvent influencer la réponse et la tolérance sur le plan individuel. La CADDRA recommande l'essai des 2 classes de psychostimulants avant d'envisager un traitement de 2^e intention, lequel peut inclure notamment l'atomoxétine (Strattera^{MC}) et la guanfacine XR (Intuniv XR^{MC}). Actuellement, différentes formulations à longue action à base de méthylphénidate (Biphentin^{MC}; Concerta^{MC} et versions génériques) ou d'amphétamines (Adderall XR^{MC} et versions génériques; Vyvanse^{MC}) sont inscrites à certaines conditions sur les listes des médicaments.

Besoin de santé

Le TDAH peut avoir des répercussions personnelles, sociales, familiales, scolaires et professionnelles sur les personnes qui en sont atteintes et leur entourage. La réponse clinique aux psychostimulants varie d'une personne à l'autre. Il existe un besoin de nouvelles formulations, notamment pour les personnes n'obtenant pas un contrôle soutenu de leurs symptômes en fin de journée. En plus d'être efficaces et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

bien tolérées, des formulations favorisant l'observance, permettant d'éviter la stigmatisation associée à la prise de médication à l'école ou au travail et réduisant les risques de détournement sont souhaitables.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude 063-015 (Cataldo 2022, Childress 2020), l'étude RE-FOQuS (Van Stralen 2022a, Van Stralen 2022b) ainsi que l'étude 063-009 et sa phase de prolongation, l'étude 063-012 (Weiss 2021a, Weiss 2021b), sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte non publiée soumise par le fabricant. Certaines de ces études incluent des enfants, des adolescents et des adultes. Seules les données de la population d'intérêt, soit les enfants et les adolescents, sont rapportées.

Étude 063-015

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, réalisé en double insu et ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du Foquest^{MC} à celles du placebo dans le cadre d'une classe-laboratoire chez 147 enfants atteints de TDAH. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 6 à 12 ans, avoir un diagnostic de TDAH basé sur les critères du DSM-5, avoir un score *Attention-deficit hyperactivity disorder-Rating Scale-5* (ADHD-RS-5) $\geq 90^{\text{e}}$ percentile en fonction de l'âge et du genre pour le score total ou l'une des sous-échelles (inattention ou hyperactivité/impulsivité) et être insatisfaits de leur traitement actuel ou ne pas être traités. Les patients étaient exclus s'ils avaient un antécédent de non-réponse au méthylphénidate ou des comorbidités psychiatriques. Aucune stratification n'a été réalisée lors de la répartition aléatoire. L'étude comprend une période d'optimisation de la dose Foquest^{MC} pouvant aller jusqu'à 6 semaines, pendant laquelle la dose est augmentée par paliers (25, 35, 45, 55, 70 et 85 mg) jusqu'à l'obtention de la dose cible, définie comme celle permettant d'atteindre une diminution de 30 % et plus du score ADHD-RS-5, un *Clinical Global Impressions Improvement* (CGI-I) de 1 ou 2 et une tolérance acceptable. À la suite de la phase d'optimisation de la dose, les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir Foquest^{MC} 1 fois par jour par voie orale à la dose cible ou un placebo. Le traitement était poursuivi pendant 1 semaine et la classe-laboratoire avait lieu le 7^e jour.

Le paramètre d'évaluation principal est la moyenne du score *Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn et Pelham-Combined* (SKAMP-C) recueillie pendant la classe-laboratoire. Les paramètres d'évaluation secondaires clés sont le temps écoulé avant le début de l'effet et la durée de l'effet, mesurée par le score SKAMP-C. Ce dernier est un questionnaire validé servant à l'évaluation des symptômes de TDAH par une tierce personne dans le contexte d'une classe-laboratoire. Plus le score est élevé, plus le fonctionnement est altéré. Ces paramètres sont évalués lors de la classe-laboratoire 30 minutes avant, puis 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 et 13 heures après l'administration de la dose. Le score obtenu sur l'échelle ADHD-RS-5, destinée à évaluer la sévérité des symptômes associés au TDAH, est un paramètre secondaire d'intérêt. Plus le score est élevé, plus les symptômes sont sévères. Le paramètre d'évaluation principal est évalué à l'aide de la méthode *Mixed Model Repeated Measure* (MMRM) selon un seuil de signification de 5 %. Le début de l'efficacité est défini comme le 1^{er} moment après la prise de la médication où la différence entre les 2 groupes à l'étude est statistiquement significative, selon une valeur de 5 %. La durée de l'effet est quant à elle définie comme la période suivant le début de l'efficacité, au cours de laquelle la différence entre les groupes est statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées en intention de traiter.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles. À la fin de la phase d'optimisation de la dose, les patients affectés au groupe placebo cessent leur traitement à base de méthylphénidate. La présence d'un effet rebond ou d'un changement de tolérance pourrait avoir compromis le double insu; par conséquent, un biais de détection ne peut être exclu.
- La répartition aléatoire a été réalisée sans stratification. Certaines caractéristiques initiales d'intérêt sont déséquilibrées entre les groupes, ce qui met en doute la qualité de la répartition aléatoire. Dans le groupe Foquest^{MC} comparativement au placebo, davantage de patients ont un TDAH de type inattentif (19 % contre 12 %) alors que moins d'entre-eux sont naïfs aux psychostimulants (57 % contre 71 %) ou ont des antécédents d'insomnie (3 % contre 8 %). De plus, les patients du groupe placebo présentaient des symptômes moins sévères que ceux recevant Foquest^{MC} lors de l'évaluation pré-dose, le matin de la classe-laboratoire.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Leur âge médian est de 9,4 ans, 65 % d'entre eux sont des garçons et 84 % ont un TDAH de type combiné (inattention et hyperactivité/impulsivité).
- La durée de l'étude est courte pour l'évaluation d'un trouble chronique, tant pour le contrôle des symptômes à long terme que pour l'impact sur le sommeil.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec, à l'exception des patients ayant des comorbidités psychiatriques.
- Le choix du placebo comme comparateur est déploré considérant le nombre de traitements offerts et leur facilité d'accès. De plus, les doses utilisées dans l'étude dépassent celles recommandées par la monographie de produit canadienne, soit 70 mg par jour.

Pendant la phase d'optimisation de la dose, la dose quotidienne moyenne est de 47,84 mg (écart-type [ET] 15,12). La différence des moindres carrés (Δ MC) pour le score SKAMP-C, à la fin de la classe-laboratoire par rapport à la valeur en début de journée, est de -2,7 pour Foquest^{MC} et de 5,9 pour le placebo. Comparativement au placebo, la différence de la moyenne des moindres carrés (Δ moy. MC) pour le score SKAMP-C est statistiquement significative pour Foquest^{MC} (Δ moy. MC -8,6; Intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] -10,6 à -6,6; $p < 0,0001$). Pour le SKAMP-C, aucune différence minimale cliniquement significative n'a été établie dans la documentation scientifique, ce qui rend ardue l'interprétation clinique des données. Le début d'action correspond au moment de la 1^{re} évaluation, soit 1 heure après la dose, et la durée de l'effet est supérieure à 13 heures, le dernier point évalué. Pour le score ADHD-RS-5, la différence observée entre le score initial et celui pendant la classe-laboratoire au sein d'un même groupe est supérieure au seuil de signification clinique de 25 à 30 % suggéré par Goodman et coll. (2010). Ce seuil a été établi chez des enfants de 6 à 12 ans atteints de TDAH, selon les critères diagnostiques du DSM-IV, qui recevaient Vyvanse^{MC}. La différence entre Foquest^{MC} et le placebo (Δ moy. MC -12,2; IC95 % -15,92 à -8,51) est supérieure à la différence minimale cliniquement significative inter-traitement suggérée dans la documentation scientifique, soit 6,6 points (Zhang 2005). Cette différence a été établie chez une population d'enfants originaire d'Europe et d'Asie, âgée de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

5 à 15 ans, recevant de l'atomoxétine, médicament non psychostimulant, et dont le diagnostic de TDAH était basé sur les critères diagnostiques du DSM-IV.

Quant à l'innocuité, 66,7 % des patients ont ressenti au moins 1 effet indésirable pendant la phase d'optimisation de la dose. Les principaux sont la diminution de l'appétit (35,3 %), des douleurs abdominales hautes (16,7 %), de la labilité émotionnelle (14,1 %), une diminution du poids > 5 % (11,5 %), des céphalées (10,9 %), de l'irritabilité (10,3 %) et de l'insomnie (10,3 %). Pendant la phase à double insu, 24,0 % des patients recevant Foquest^{MC} et 9,6 % des patients recevant le placebo ont eu des effets indésirables, respectivement. Les principaux observés, concernant Foquest^{MC} comparativement au placebo, sont l'augmentation de la fréquence cardiaque (4,0 % contre 1,4 %) et de la tachycardie sinusale (1,3 % contre 2,7 %).

Une analyse *post hoc* portant sur le sommeil a aussi été réalisée. Un journal de sommeil comprenant 20 questions adaptées du *National Sleep Foundation's Sleep Diary* a été remis aux parents. Pendant la semaine à double insu, 89 à 95 % des patients ont au moins 1 entrée inscrite. Les difficultés de sommeil, la durée totale d'endormissement, le temps total passé au lit, l'efficacité du sommeil (la durée totale d'endormissement divisée par le temps total passé au lit), le temps temps d'éveil nocturne et l'humeur au réveil font partie des éléments évalués. Sur l'ensemble des paramètres mentionnés précédemment, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les groupes à l'étude. Toutefois, la portée des résultats est limitée, notamment en raison du caractère exploratoire de ces analyses, du faible nombre de patients inclus dans celles-ci et de la courte durée de l'évaluation.

Étude 063-009 et 063-012

Il s'agit d'un essai phase III multicentrique, à répartition aléatoire et réalisée en double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Foquest^{MC} à celles du placebo chez 367 adolescents atteints de TDAH. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 12 à 17 ans, avoir un diagnostic de TDAH basé sur les critères du DSM-5, avoir un score ADHD-RS-5 ≥ 24 , être insatisfaits de leur traitement actuel ou ne pas être traités. Ils étaient exclus s'ils avaient un antécédent de non-réponse au méthylphénidate ou des comorbidités psychiatriques. La répartition aléatoire a été réalisée sans stratification. Les patients ont été répartis en 5 groupes pour recevoir Foquest^{MC} 25, 45, 70 ou 85 mg par voie orale 1 fois par jour ou un placebo. Une phase de titration de 2 semaines était suivie d'une phase de maintien de 2 semaines. Par la suite, les patients pouvaient être inclus dans une phase de prolongation de 6 mois, sans insu, pendant laquelle 1 dose unique quotidienne de Foquest^{MC} 25 à 85 mg était administrée selon le jugement de l'investigateur.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation moyenne du score ADHD-RS-5 après 4 semaines de traitement. La comparaison de chacune des doses de Foquest^{MC} par rapport au placebo figure parmi les paramètres d'évaluation secondaires. Pour la phase de prolongation, le paramètre d'intérêt est la variation moyenne du score ADHD-RS-5 après 6 mois de traitement. Le paramètre d'évaluation principal est évalué à l'aide d'une analyse de variance ANCOVA. Une analyse *post hoc* selon la méthode MMRM a aussi été réalisée. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), la méthode de Dunnett a été utilisée pour les comparaisons de chacune des doses de Foquest^{MC} avec le placebo. Les résultats ont été obtenus sur la population en intention de traiter modifiée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable.
- Pendant la phase de prolongation, l'absence d'insu pourrait influencer l'évaluation de certains paramètres subjectifs tels que l'innocuité, la qualité de vie et certains paramètres cliniques.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles en ce qui concerne les phases à double insu. Cependant, un biais de sélection ne peut être exclu pour ce qui est de la phase de prolongation, puisque seuls les patients tolérant leur traitement le poursuivent.
- La répartition aléatoire n'a pas été stratifiée. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées lorsque les doses combinées de Foquest^{MC} sont comparées au placebo. Des disparités sont observées en ce qui concerne les doses individuelles de Foquest^{MC}.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte du TDAH.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants. Cependant, la *Food and Drug Administration* (FDA) a relevé que le dernier amendement du plan statistique est survenu après avoir levé l'insu (FDA 2019). Cet amendement modifie la méthode d'analyse du paramètre principal, passant de MMRM à ANCOVA, et l'analyse des doses individuelles de Foquest^{MC}, comparativement au placebo, devient un paramètre secondaire plutôt que partie intégrante du paramètre d'évaluation primaire.
- Un site a dû être retiré de l'étude pour violation des bonnes pratiques cliniques (n = 13).

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Leur âge médian est de 14,2 ans, environ les 2 tiers sont des garçons et 72 % présentent un TDAH de type combiné.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, à l'exception des patients ayant des comorbidités psychiatriques.
- Le choix du placebo comme comparateur est déploré considérant le nombre de traitements offerts et leur facilité d'accès.
- Des doses fixes sont utilisées pendant la phase de titration et de maintien, ce qui peut avoir un impact sur l'efficacité et l'innocuité, en plus de ne pas correspondre à la pratique clinique. La titration rapide des doses peut aussi avoir eu un impact sur la tolérance. De plus, certaines doses quotidiennes utilisées dans l'étude dépassent celles recommandées par la monographie de produit canadienne, soit 70 mg par jour.

Les patients ayant abandonné l'étude sont plus nombreux dans le groupe Foquest^{MC} que dans le groupe placebo (9,2 % contre 7,0 %). La Δ MC pour le score ADHD-RS-5, après 4 semaines comparativement à la valeur en début de traitement, est de -15,17 pour Foquest^{MC} et de -10,98 pour le placebo. Une amélioration statistiquement significative du score ADHD-RS-5 est présente chez les patients recevant Foquest^{MC} (Δ moy. MC -4,2; IC95 % -7,2 à -1,2; p = 0,0067) comparativement au placebo. La différence observée entre les traitements n'est pas cliniquement significative selon le seuil de 6,6 points suggéré dans la documentation scientifique. Lorsque les doses individuelles de Foquest^{MC} sont comparées au placebo, les doses de 45 mg et 70 mg sont plus efficaces que le placebo, mais pas celles de 25 mg et 85 mg. L'analyse *post hoc* utilisant la méthode MMRM confirme les résultats de l'analyse principale. En ce qui a trait à la phase de prolongation, 68 % des patients l'ont suivie et la dose moyenne de Foquest^{MC} est de 65,1 mg par jour. Comparativement à la dose administrée pendant les phases en double insu,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

environ 49, 21 et 23 % des patients ont augmenté, diminué ou maintenu la dose prescrite, respectivement. Le score ADHD-RS-5 continue de diminuer au cours de la phase de prolongation.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables liés aux traitements ont été ressentis par 52,6 et 34,2 % des patients recevant Foquest^{MC} ou un placebo, respectivement. Les principaux effets indésirables, concernant Foquest^{MC} comparativement au placebo, sont la diminution de l'appétit (20,1 % contre 0 %), les céphalées (15,0 % contre 9,5 %), l'irritabilité (8,2 % contre 9,5 %) et la perte de poids (7,5 % contre 0 %). Pendant la phase de prolongation, 66,6 % des patients ont eu des effets indésirables liés au traitement. Les principaux sont la diminution d'appétit (14,6 %), des céphalées (15,2 %), et de l'insomnie (10,7 %).

Une analyse portant sur le sommeil a été réalisée en utilisant le *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), score validé évaluant 7 caractéristiques du sommeil. Un score supérieur à 5 est considéré comme une altération du sommeil. Le PSQI ne diffère pas entre Foquest^{MC} (dose combinée) et le placebo après 4 semaines de traitement (Δ moy. MC 0,2; IC95 % -0,5 à 0,9). Chez les patients recevant Foquest^{MC}, le score PSQI passe de 5,7 initialement à 5,4 après 4 semaines, puis à 4,4 après 6 mois de traitement. Pendant les phases à double insu, 14,4 et 11,3 % des patients recevant Foquest^{MC} ou le placebo, respectivement, ont vu leur score PSQI diminuer sous le seuil de 5 points, donc leur sommeil s'est amélioré. À l'inverse, 11,6 % et 5,6 % des patients recevant Foquest^{MC} ou le placebo, respectivement, ont vu leur score PSQI dépasser le seuil de 5 points, représentant une détérioration du sommeil. Les autres patients n'ont pas ressenti de changement. Toutefois, la portée des résultats est limitée, notamment en raison du caractère exploratoire de ces analyses.

Étude RE-FOQus

Il s'agit d'un essai de non-infériorité de phase IV, multicentrique, sans insu ni répartition aléatoire, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Foquest^{MC} à celles de Vyvanse^{MC}. Elle a été réalisée sur 143 patients canadiens ayant un diagnostic de TDAH. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 6 à 17 ans et ne pas présenter d'intolérance ou d'antécédent de non-réponse au méthylphénidate ou aux amphétamines. Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir 1 dose quotidienne de Foquest^{MC} 25 à 70 mg ou de Vyvanse^{MC} 10 à 60 mg. Le choix du médicament et de la dose repose sur le jugement du clinicien.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du score ADHD-RS-5 après 16 semaines de traitement comparativement à la valeur initiale au sein du groupe recevant le même traitement. Le paramètre secondaire clé est la non-infériorité entre les 2 traitements selon le score ADHD-RS-5. La non-infériorité est démontrée si la borne supérieure de l'IC95 % est inférieure à 6,6 points, ce qui correspond à la différence minimale cliniquement significative entre 2 traitements, établie par Zhang et coll. Pour ces paramètres, les résultats sont obtenus sur la population en intention de traiter et celle *per protocole*.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de faible qualité méthodologique.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des participants ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les résultats de paramètres subjectifs tels que l'innocuité, la qualité de vie et certains paramètres cliniques.

| |
|--|
| Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1). |
|--|

- Un biais de sélection et de détection est présent, puisque de nombreuses caractéristiques de base diffèrent entre les groupes. Cela est toutefois attendu dans une étude sans insu et sans répartition aléatoire en contexte de vie réelle. Une analyse *post hoc* utilisant un score de propension pour l'ajustement relatif à la différence initiale a d'ailleurs été réalisée.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé pertinent dans le contexte du TDAH.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants. Pour l'analyse de non-infériorité, la population *per protocole* est utilisée, ce qui est adéquat.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. L'âge médian était de 10 ans, 74 % sont des garçons et 71 % étaient naïfs au traitement.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec. Le nombre de patients inclus est toutefois faible considérant la prévalence de ce trouble.
- Le comparateur est adéquat. Cependant, il aurait été préférable d'établir la non-infériorité de Foquest^{MC} par rapport à un autre psychostimulant à longue action à base de méthylphénidate.

Parmi les participants inclus, 65 et 68 ont reçu Foquest^{MC} et Vyvanse^{MC}, respectivement. La dose quotidienne moyenne est de 49,8 mg (ET 14,9) pour Foquest^{MC} et de 29,9 mg (ET 14,6) pour Vyvanse^{MC}. Comparativement à la valeur initiale, le score ADHD-RS-5 a diminué de 16,6 et [] points après 16 semaines de traitement chez les patients recevant Foquest^{MC} et Vyvanse^{MC}, respectivement. Dans la population *per protocol*, Foquest^{MC} est non inférieur à Vyvanse^{MC} (Δ moy. MC []; IC95 % []). Après ajustement à l'aide d'un score de propension, ce résultat se maintient (Δ moy. MC []; IC95 % [] à []) dans la population *per protocol*. Les résultats dans la population en intention de traiter sont cohérents avec ceux de la population *per protocole*. En raison de la nature du devis et du faible nombre de patients inclus dans l'étude, les résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence.

En ce qui a trait à l'innocuité, 37,9 et 60,3 % des patients recevant Foquest^{MC} et Vyvanse^{MC}, respectivement, ont rapporté des effets indésirables. Les principaux effets indésirables, concernant Foquest^{MC} comparativement à Vyvanse^{MC}, sont l'insomnie (18,2 % contre 22,1 %), la diminution de l'appétit (10,6 % contre 19,1 %), les céphalées (10,6 % contre 10,3 %), la perte de poids (4,5 % contre 5,9 %) et les tics (0 % contre 5,9 %).

Une analyse du sommeil a été effectuée à l'aide du *Patient Sleep and Satisfaction survey* (PSS). Ce questionnaire évalue différents aspects liés au sommeil, à l'appétit et à la satisfaction par rapport au traitement. En considérant uniquement les éléments associés au sommeil, aucune différence statistique n'est observée entre Foquest^{MC} et Vyvanse^{MC} pour ce qui est du délai d'endormissement, de la qualité générale du sommeil et de l'état de repos ressenti au réveil. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert de l'étude, de la nature exploratoire de cette analyse et du faible nombre de patients inclus.

Comparaison indirecte

Le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement non publiée ayant pour but de comparer l'efficacité de Foquest^{MC} à celle de Vyvanse^{MC} chez les patients atteints de TDAH.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de cette comparaison. En effet, celle-ci n'inclut pas tous les comparateurs jugés pertinents par l'INESSS, soit les psychostimulants à longue action à base de méthylphénidate (Concerta^{MC} et versions génériques, Biphentin^{MC}) ou d'amphétamines (Adderall XR^{MC} et versions génériques, Vyvanse^{MC}). Le choix des comparateurs par le fabricant repose sur la durée d'action des molécules plutôt que sur les lignes directrices canadiennes. De plus, la durée des études incluses est courte pour l'évaluation d'un trouble chronique et la taille d'échantillon est petite considérant la prévalence du TDAH. Chacune de ces limites pourrait avoir une incidence importante sur les estimations. Pour ces raisons, cette comparaison indirecte n'est pas retenue. L'INESSS préfère utiliser les données de l'étude RE-FOQus pour comparer directement Foquest^{MC} à Vyvanse^{MC}.

Perspective du patient

Au cours l'évaluation de Foquest^{MC}, l'INESSS n'a reçu aucune communication de patient ou d'association de patients qui porte spécifiquement sur la population pédiatrique.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 3 communications de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens mentionnent que le TDAH a un impact significatif sur plusieurs aspects de la vie des enfants et adolescents qui en sont atteints et de leurs parents. L'impact est présent sur le plan scolaire ou professionnel, mais aussi sur le plan psychosocial et émotionnel. Bien que jugées d'efficacité et d'innocuité similaires, les différentes formulations de psychostimulants ont des profils distincts. Individuellement, les patients peuvent répondre préférentiellement à l'une des classes de psychostimulants, et même avoir une réponse différentielle aux formulations offertes au sein d'une même classe. Il est difficile d'anticiper la réponse des patients aux différents traitements ou à leur formulation.

En pédiatrie, Foquest^{MC} a une durée d'action d'au moins 13 heures comparativement à celle des autres formulations de méthylphénidate à longue action, soit d'environ 10 à 12 heures. Les cliniciens considèrent que Foquest^{MC} a sa place dans l'arsenal thérapeutique, notamment en raison de son action prolongée qui maintient le contrôle des symptômes en fin de journée. Cela réduirait l'usage concomitant de formulations à longue et courte action ou la prise biquotidienne de formulations à longue action. Comparativement aux prises multiples, 1 prise unique quotidienne de la médication favorise l'observance, diminue le risque de détournement et limite la variation des concentrations plasmatiques au cours de la journée, ce qui entraîne souvent une meilleure tolérance. De plus, certains cliniciens constatent que Foquest^{MC} semble agir plus rapidement que Vyvanse^{MC}. Ce traitement pourrait permettre aux patients de commencer leur routine matinale plus rapidement et même d'éviter la prise de psychostimulants à courte action en début de journée. Les psychostimulants à courte action comportent un risque plus élevé de détournement et de mésusage, donc limiter leur prescription peut être avantageux et s'inscrit dans une perspective de réduction des méfaits.

Pour ce qui est de l'innocuité, les principaux effets indésirables des psychostimulants sont la diminution de l'appétit, la diminution du poids, des douleurs abdominales, des céphalées et la perturbation du

| |
|--|
| Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1). |
|--|

sommeil. Des préoccupations sont aussi présentes quant aux risques d'abus, aux événements cardiovasculaires ainsi qu'à l'apparition de tics ou d'hallucinations. Le profil d'innocuité de Foquest^{MC} ne semble pas différer des autres psychostimulants inscrits sur les listes. Les données évaluant le sommeil rassurent les cliniciens. Ces derniers considèrent que la longue durée d'action de Foquest^{MC} ne semble pas avoir d'impact délétère sur le sommeil. Comme les autres psychostimulants à longue action, à l'exception de Concerta^{MC} et de ses versions génériques, les capsules de Foquest^{MC} peuvent être ouvertes pour faciliter la prise du traitement chez certains patients ayant de la difficulté à les avaler.

Les cliniciens souhaitent le remboursement de Foquest^{MC} afin de le rendre facilement accessible à une grande partie de la population et de réduire les disparités entre les patients ayant des assurances publiques et privées. De plus, le fardeau du TDAH inadéquatement traité constitue un coût important pour la société.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Foquest^{MC} chez les enfants et les adolescents atteints de TDAH.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti du Foquest^{MC} et celui de ses principaux comparateurs, ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement du TDAH chez les enfants et adolescents, se trouvent dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Coût d'acquisition du Foquest^{MC} et de ses principaux comparateurs

| Médicament | Posologie considérée ^a | Prix unitaire ^{b,c} | Coût d'acquisition mensuel ^d |
|--|-----------------------------------|--|---|
| Méthylphénidate (chlorhydrate de) Foquest ^{MC} , Caps. L.A. | 25 à 70 mg/jour | 2,7960 \$/Caps. 25 mg 3,0710 \$/Caps. 35 mg 3,3360 \$/Caps. 45 mg 3,6110 \$/Caps. 55 mg 4,0240 \$/Caps. 70 mg 4,4270 \$/Caps. 85 mg 4,8290 \$/Caps. 100 mg | 84 à 176 \$ |
| COMPARATEURS | | | |
| AMPHÉTAMINES | | | |
| Amphétamines (sels mixtes d') Adderall XR ^{MC} et versions génériques, Caps. L.A. | 5 à 30 mg/jour | 0,5372 \$/Caps. 5 mg 0,6105 \$/Caps. 10 mg 0,6838 \$/Caps. 15 mg 0,7572 \$/Caps. 20 mg 0,8305 \$/Caps. 25 mg 0,9038 \$/Caps. 30 mg | 16 à 25 \$ |
| Lisdexamfétamine Vyvanse ^{MC} , Caps. | 10 à 60 mg/jour | 2,01 \$/Caps. 10 mg 2,24 \$/Caps. 20 mg 2,51 \$/Caps. 30 mg 2,78 \$/Caps. 40 mg 3,05 \$/Caps. 50 mg 3,31 \$/Caps. 60 mg | 60 à 99 \$ |
| MÉTHYLPHÉNIDATE (CHLORHYDRATE DE) | | | |
| Biphentin ^{MC} , Caps. L.A. | 10 à 60 mg/jour | 0,6745 \$/Caps. 10 mg 0,9657 \$/Caps. 15 mg 1,2468 \$/Caps. 20 mg 1,7118 \$/Caps. 30 mg 2,1815 \$/Caps. 40 mg 2,6440 \$/Caps. 50 mg 3,1240 \$/Caps. 60 mg 4,0572 \$/Caps. 80 mg | 20 à 123 \$ |
| Concerta ^{MC} , Co. L.A. (12 h) ^e | 18 à 54 mg/jour | 2,0364 \$/Caps. 18 mg 2,3501 \$/Caps. 27 mg 2,6638 \$/Caps. 36 mg 3,2912 \$/Caps. 54 mg | 61 à 132 \$ |
| Versions génériques, Co. L.A. (12 h) ^e | 18 à 54 mg/jour | 0,5099 \$/Caps. 10 mg 0,5884 \$/Caps. 15 mg 0,6863 \$/Caps. 20 mg 0,8240 \$/Caps. 30 mg | 15 à 33 \$ |

Caps. : Capsule, L.A. : longue action; Co.: Comprimé.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit. Notons également qu'en pratique clinique, certains patients combinent des teneurs pour obtenir une dose alternative. Ces combinaisons de doses peuvent parfois dépasser la dose maximale journalière présentée dans les monographies de produit.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* (12-2022).

c Le cas échéant, le prix le plus bas s'applique.

d Le calcul de ce coût tient compte d'une parfaite adhésion thérapeutique. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

e Le méthylphénidate Co. L.A. (12 h) est exempté de l'application du prix le plus bas (annexe V de la *Liste de médicaments*).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

À titre informatif, l'INESSS a émis une recommandation d'inscription avec conditions pour Vyvanse^{MC} ([INESSS 2019](#)) sous forme de comprimés à croquer. Le ministre a sursis à sa décision.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer Foquest^{MC} à Vyvanse^{MC} pour le traitement du TDAH chez les enfants et les adolescents sur la base des données de l'étude RE-FOQus (Van Stralen 2022a, Van Stralen 2022b). Les autres formulations à longue action à base de méthylphénidate (Biphentin^{MC}, Concerta^{MC} et versions génériques) et d'amphétamines (Adderall XR^{MC} et versions génériques) ont été incluses comme comparateurs secondaires dans l'analyse en l'absence de données comparatives directes. Le fabricant estime qu'annuellement, le coût de traitement par Foquest^{MC} est supérieur de ■■■ \$ à celui de Vyvanse^{MC}. Dans son analyse secondaire, il estime que le coût de traitement annuel par Foquest^{MC} est également supérieur (■■■ à ■■■ \$) à celui des autres comparateurs pertinents.

Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, comme mentionné dans les constats cliniques, l'INESSS juge que les psychostimulants à action prolongée à base de méthylphénidate ou d'amphétamines ont une efficacité et une innocuité globalement similaires. Ainsi, par extension, aucune différence cliniquement significative ne se dégage concernant Foquest^{MC} par rapport à l'ensemble de ces comparateurs, puisque celui-ci est jugé non inférieur à Vyvanse^{MC} sur la base de l'étude RE-FOQus. Compte tenu de ces éléments, une analyse de minimisation des coûts qui compare le coût de traitement annuel de Foquest^{MC} à celui des autres formulations à longue action inscrites sur les listes est donc réalisée. Notons que chez certains patients, l'usage concomitant de formulations à longue action et à courte action peut être observé. Faute de données, l'INESSS ne peut toutefois quantifier l'effet sur l'utilisation concomitante de courte action et n'inclut donc pas ce paramètre dans son analyse.

| |
|--|
| Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1). |
|--|

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Foquest^{MC} aux autres formulations à longue action pour le traitement du TDAH chez les enfants et les adolescents (INESSS)

| Médicament | Coût de traitement annuel ^a | Parts de marché ^b |
|--|--|------------------------------|
| SCÉNARIO DE BASE | | |
| Foquest ^{MC} | 1 530 \$ ^c | s. o. |
| Coût moyen pondéré | 1 123 \$ ^d | s. o. |
| Adderall XR ^{MC} | 441 \$ | 5 % |
| Vyvanse ^{MC} | 1 161 \$ | 30 % |
| Biphentin ^{MC} | 880 \$ | 29 % |
| Concerta ^{MC} | 1 403 \$ | 35 % |
| Methylphenidate ER (versions génériques) | 408 \$ | 1 % |

s. o. : Sans objet.

- a Les estimations incluent les coûts des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Parts de marché arrondies obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} novembre 2021 au 31 octobre 2022 selon le nombre d'ordonnances standardisées sur une durée de 30 jours pour chacun des traitements.
- c Le coût de traitement annuel tient compte de l'utilisation réelle pour chaque teneur, qui est issue des études Childress 2020 et Weiss 2021a.
- d Le coût moyen pondéré a été calculé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} novembre 2021 au 31 octobre 2022. Il tient compte de l'utilisation réelle des psychostimulants à longue action et des différentes catégories de dose utilisée en pratique clinique.

Il ressort de cette analyse qu'annuellement, l'utilisation de Foquest^{MC} pour le traitement du TDAH chez les enfants et les adolescents est d'un coût d'environ 407 \$ plus élevé comparativement aux autres psychostimulants à longue action présentement inscrits sur les listes. La différence de coût annuel est d'environ 1 122 \$ lorsqu'on le compare à l'option la moins coûteuse (Méthylphénidate ER^{MC}).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Comparativement aux autres psychostimulants à longue action inscrits sur les listes, il n'y a pas de données probantes appuyant une différence quant au risque d'abus et de mauvaise utilisation de Foquest^{MC}.

Le TDAH non contrôlé ou contrôlé de manière sous-optimale a des conséquences majeures à long terme sur l'individu et sur la société. Les personnes qui en sont atteintes sont plus susceptibles d'avoir un niveau scolaire ou professionnel inférieur à celui qu'elles auraient pu atteindre, d'avoir un statut socio-économique plus faible et d'être impliquées dans davantage de conflits familiaux et relationnels. Ces personnes risquent davantage de développer des troubles de personnalités ou de comportements, d'avoir un trouble d'abus de substance, des comportements criminels, des conduites sexuelles à risques et des accidents de la route, et ont un risque de blessures accidentelles plus élevé ([INESSS 2019](#)).

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription de Foquest^{MC} pour le traitement du TDAH chez les enfants et les adolescents. Elle repose notamment sur des données historiques tirées de la base de données IQVIA Pharmastat^{MC}, ainsi que sur différents postulats. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

| Paramètre | Valeurs (valeurs autres) | |
|---|--------------------------|----------------------------|
| | Fabricant | INESSS |
| POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT | | |
| Nombre annuel d'ordonnances standardisées sur une période de 30 jours (sur 3 ans) | | |
| Ensemble de la population | ■, ■ et ■ | s. o. |
| Enfants ≤ 12 ans | s. o. | 30 398, 73 952 et 98 657 |
| Adolescents (13 à 17 ans) | s. o. | 49 785, 148 610 et 226 741 |
| MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS | | |
| Parts de marché de Foquest ^{MC} (sur 3 ans) | | |
| Ensemble de la population | ■, ■ et ■ % | s. o. |
| Enfants ≤ 12 ans | | |
| Patients nouvellement diagnostiqués | s. o. | s. o. |
| Patients actuellement traités | s. o. | 4, 7 et 9 % (±50 %) |
| Adolescents (13 à 17 ans) | | |
| Patients nouvellement diagnostiqués | s. o. | 5, 5 et 5 % (±50 %) |
| Patients actuellement traités | s. o. | 4, 7 et 9 % (±50 %) |
| COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT | | |
| Coût par ordonnance standardisée sur une période de 30 jours ^a | | |
| Foquest ^{MC} | ■ \$ | 127,51 \$ |
| Adderall XR ^{MC} | ■ \$ | 36,78 \$ |
| Vyvanse ^{MC} | ■ \$ | 96,79 \$ |
| Biphentin ^{MC} | ■ \$ | 73,31 \$ |
| Concerta ^{MC} | ■ \$ | 116,89 \$ |
| Methylphenidate ER (versions génériques) | ■ \$ | 34,00 \$ |

s. o. : Sans objet.

a Ce coût inclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, le remboursement de ■ ordonnances aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire à attendre pour la population ciblée par l'indication. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Aussi a-t-il préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès, afin d'estimer le nombre d'ordonnances standardisées pour les patients atteints de TDAH amorçant un traitement ou changeant de traitement. L'INESSS a réalisé sa propre analyse à partir de celles-ci. Les autres modifications ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées ci-dessous :

- Coûts de traitement : Le fabricant calcule le coût par ordonnance en se basant sur des données de facturation provenant de la base de données IQVIA Pharmastat^{MC}. Il utilise le nombre d'unités distribuées par teneur pour estimer le coût journalier moyen par ordonnance, et ce, pour chaque

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

comparateur. L'INESSS a préféré calculer le coût par ordonnance en tenant compte des différentes doses et durées de traitement possibles, y compris les combinaisons de différents teneurs, à partir des statistiques de facturation de la RAMQ. Cette approche permet d'adéquatement capturer l'ensemble des coûts, y compris ceux concernant les patients qui combinent plusieurs teneurs.

- Parts de marché et provenance : Le fabricant estime que Foquest^{MC} obtiendra des parts de marché en provenance de l'ensemble des patients actuellement traités. Sur la base de l'opinion de cliniciens consultés, l'INESSS considère 2 populations dans son analyse, soit les enfants âgés de 12 ans et moins ainsi que les adolescents âgés de 13 à 17 ans. Chez les enfants, l'INESSS a estimé la proportion de patients actuellement traités et changeant d'option thérapeutique et émet l'hypothèse voulant qu'une fraction de ceux-ci, soit 4,7 et 9 % sur 3 ans, se verrait offrir Foquest^{MC}. Concernant les adolescents, la même hypothèse est utilisée, mais à celle-ci s'ajoute une proportion de patients amorçant leur traitement, soit environ 5 % par année, sur 3 ans. Notons que chez ces patients, les parts de marché proviendraient uniquement des autres formulations à longue action de méthylphénidate, comparativement aux patients changeant de traitement, pour qui les parts de marché proviendraient de manière proportionnelle à l'ensemble des comparateurs.

Impacts budgétaires de l'inscription de Foquest^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement du TDAH chez les enfants et les adolescents (INESSS)

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---------------------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| IMPACT BRUT | | | | |
| RAMQ ^a | 368 638 \$ | 1 625 653 \$ | 3 118 596 \$ | 5 112 887 \$ |
| Nombre d'ordonnances | 3 342 | 14 737 | 28 271 | 46 350 |
| IMPACT NET | | | | |
| RAMQ ^b | 117 257 \$ | 511 006 \$ | 978 772 \$ | 1 607 035 \$ |
| Analyses de sensibilité déterministes | Scénario inférieur ^c | | | 703 517 \$ |
| | Scénario supérieur ^d | | | 2 410 552 \$ |

a Exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 50 % des parts de marchés (2, 3,5 et 4,5 % pour les patients actuellement traités et 2,5 % sur 3 ans pour les patients nouvellement diagnostiqués).

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 50 % des parts de marchés (6, 10,5 et 13,5 % pour les patients actuellement traités et 7,5 % sur 3 ans pour les patients nouvellement diagnostiqués).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 1,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de Foquest^{MC}. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 46 350 ordonnances seraient remboursées au cours de ces années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire Foquest^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement du TDAH chez les enfants et les adolescents. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Les psychostimulants à longue action à base de méthylphénidate ou d'amphétamines ont une efficacité et une innocuité globalement similaires. Sur le plan individuel, certaines personnes

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

peuvent répondre mieux à l'une des 2 classes de psychostimulants ou à une formulation donnée au sein d'une même classe.

- Chez les enfants et les adolescents, Foquest^{MC} est plus efficace que le placebo et non inférieur à Vyvanse^{MC} pour diminuer les symptômes associés au TDAH.
- Le profil d'innocuité de Foquest^{MC} s'apparente à celui des autres psychostimulants à longue action à base de méthylphénidate inscrits sur les listes. Sa durée d'action prolongée ne semble pas avoir d'impact délétère sur le sommeil. Par ailleurs, l'expérience clinique acquise de Foquest^{MC} depuis sa commercialisation corrobore ces constats.
- Comme il est difficile de savoir quelles personnes répondent mieux à quelles classes ou formulations, la disponibilité de plusieurs options de traitement est souhaitable. Foquest^{MC} est donc une option de traitement supplémentaire pour les enfants et les adolescents atteints de TDAH.
- Il ressort de l'analyse de minimisation des coûts que, pour des bénéfices cliniques potentiellement comparables, l'utilisation de Foquest^{MC} est d'un coût annuel plus élevé d'environ 407 \$ comparativement aux autres psychostimulants à longue action présentement inscrits sur les listes.
- Des coûts d'environ 1,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de Foquest^{MC}, pour le remboursement d'environ 46 350 ordonnances.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Le fabricant de Foquest^{MC} a soumis à l'INESSS des analyses supplémentaires avec des prix inférieurs allant de ■ % à ■ % selon la teneur du comprimé concerné. Lorsque l'INESSS prend en compte ceux-ci dans son analyse de minimisation des coûts, l'utilisation de Foquest^{MC} représente plutôt un coût de traitement annuel d'environ ■ \$, soit ■ \$ ■ que la moyenne des autres psychostimulants à longue durée d'action. Concernant l'analyse d'impact budgétaire, des ■ d'environ ■ \$ sont attendues sur le budget de la RAMQ, sur 3 ans, en considérant les prix réduits.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **American Psychiatric Association** (2013). Neurodevelopmental disorders. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed). p.67-75.
- **Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Alliance (CADDRA)**. Lignes directrices canadiennes pour le TDAH, 4.1^e édition, 2020.
- **Cataldo M, Donnelly G, Cutler AJ, et coll.** Analysis of daily sleep diary measures from multilayer extended-release methylphenidate (PRC-063) studies in children and adults with ADHD. *J Atten Disord* 2022;26(14):1870-81.
- **Childress AC, Brams MN, Cutler AJ, et coll.** Efficacy and safety of multilayer, extended-release methylphenidate (PRC-063) in children 6-12 years of age with attention-deficit/hyperactivity disorder: A laboratory classroom study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2020;30(10):580-89.
- **Food and Drug Administration (FDA)**. Janvier 2019. Statistical Review(s) 212038Orig1s000 [En ligne] Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212038Orig1s000StatR.pdf.
- **Goodman D, Faraone SV, Adler LA et coll.** Interpreting ADHD rating scale scores: linking ADHD rating scale scores and CGI eevels in two randomized controlled trials of lisdexamfetamine dimesylate in ADHD. *Prim Psychiatry* 2010;17(3):44-52.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Psychostimulants à longue action – trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité. Mai 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Psycho_stimulants_longue_action_2019_05.pdf
- **Institut national de santé publique du Québec (INSPQ).** Surveillance du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) au Québec. QC : INSPQ;2019. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2535_surveillance_deficit_attention_hyperactivite.pdf
- **Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, et coll.** The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry 2007;164(6):942-8.
- **Van Stralen J, Parhar G, Parhar A et coll.** Functional improvements, evening behaviour and patient satisfaction in a phase IV, open-label, real world evidence study of methylphenidate hydrochloride controlled-release capsules (PRC-063) and lisdexamfétamine dimesylate for treatment of pediatric and adult ADHD. CADDRA Annual Meeting. Septembre 2022a.
- **Van Stralen J, Parhar G, Parhar A et coll.** Phase IV, pragmatic, open-label, real world evidence study of methylphenidate hydrochloride controlled-release capsules (PRC-063) and lisdexamfétamine dimesylate for treatment of pediatric and adult ADHD. CADDRA Annual Meeting. Septembre 2022b.
- **Weiss MD, Cutler AJ, Kollins SH, et coll.** Efficacy and safety of a long-acting multilayer-release methylphenidate formulation (PRC-063) in the treatment of adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind clinical trial with a 6-month open-label extension. J Child Adolesc Psychopharmacol 2021a;31(9):610-22.
- **Weiss MD, Surman C, Khullar A, et coll.** Effect of a multilayer, extended-release methylphenidate formulation (PRC-063) on sleep in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose, placebo-controlled trial followed by a 6-month open-label follow-up. J Child Adolesc Psychopharmacol 2021b;31(9):623-30.
- **Wigal SB, Gupta S, Guinta D, et coll.** Reliability and validity of the SKAMP rating scale in a laboratory school setting. Psychopharmacol Bull 1998;34(1):47-53.
- **Zhang S, Faries DE, Vowles M, et coll.** ADHD rating scale IV: psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. Int J Methods Psychiatr Res 2005;14(4):186-201.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).