

VYVANSE^{MD} – Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Vyvanse

Dénomination commune : Lisdexamfétamine

Fabricant : Shire

Forme : Capsule

Teneurs : 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg et 60 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La lisdexamfétamine est un promédicament dont l'activité résulte principalement de sa biotransformation dans le sang en dextroamphétamine, son métabolite actif, ainsi qu'en L-lysine. Cette biotransformation permettrait une libération continue de la dextroamphétamine sur une période d'au moins 12 heures. Vyvanse^{MD} est indiqué « pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) ». La dextroamphétamine, un stimulant du système nerveux central, est inscrite sur les listes de médicaments sous forme de comprimé à libération immédiate et de capsule à longue action (Dexedrine^{MD}). Plusieurs psychostimulants à libération prolongée, le méthylphénidate (Biphentin^{MD}, Concerta^{MD}) et les sels mixtes d'amphétamine (Adderall XR^{MD}), sont inscrits à la section des médicaments d'exception pour le traitement du TDAH. Il s'agit d'une réévaluation de Vyvanse^{MD} chez l'enfant, mais de la première évaluation chez l'adolescent et l'adulte par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2010, Avis de refus – Valeur thérapeutique (enfant)
juin 2010,
février 2011

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Dans le cadre de l'évaluation de la lisdexamfétamine, un groupe d'experts a été formé. Il est constitué de plusieurs spécialistes impliqués dans le traitement du TDAH (pédiatre, psychiatre, pédopsychiatre).

Traitement chez l'enfant

L'efficacité et l'innocuité de la lisdexamfétamine ont déjà été reconnues comparativement au placebo chez les enfants âgés de 6 ans à 12 ans atteints du TDAH. Une méta-analyse (Faraone 2010) comparant indirectement l'efficacité d'amphétamines à celle de plusieurs formulations de méthylphénidate ne permettait pas d'isoler l'efficacité comparative de la lisdexamfétamine.

Dans la présente évaluation, l'étude de Lopez (2011) s'ajoute aux publications analysées antérieurement. Il s'agit d'une analyse *post hoc* de l'étude de phase II de Biederman (avril 2007). Rappelons que cette dernière est menée en chassé-croisé. Cette étude d'une durée de 3 semaines inclut 52 enfants de 6 ans à 12 ans atteints du TDAH selon les critères

du DSM-IV. Ils sont répartis en trois groupes recevant séquentiellement une dose unique quotidienne de lisdexamfétamine de 30 mg, 50 mg ou 70 mg, une dose unique quotidienne de sels mixtes d'amphétamine de 10 mg, 20 mg ou 30 mg, et un placebo. Cette analyse utilise les résultats de chaque stimulant contre le placebo afin d'obtenir une comparaison indirecte entre la lisdexamfétamine et les sels mixtes d'amphétamine. Les symptômes sont évalués par les échelles *Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham department* (SKAMP-D) et *Clinical Global Impression-improvement* (CGI-I) dans un contexte de simulation en milieu scolaire. Les principaux résultats sont :

- le score SKAMP-D avec la lisdexamfétamine est le même que celui avec les sels mixtes d'amphétamine;
- une amélioration globale des symptômes selon l'échelle CGI-I chez 74 % des enfants recevant la lisdexamfétamine et 72 % des enfants recevant les sels mixtes d'amphétamine comparativement à 18 % de ceux recevant le placebo;
- une amélioration globale très importante selon l'échelle CGI-I chez 32 % des enfants recevant la lisdexamfétamine comparativement à 16 % des enfants recevant les sels mixtes d'amphétamine ($p = 0,04$).

La méthodologie est adéquate. Ce devis est favorisé dans certaines conditions psychiatriques, car le sujet devient son comparateur, ce qui réduit les enjeux propres à la variabilité interindividuelle. Les résultats secondaires obtenus démontrent une amélioration semblable de l'attention, de l'hyperactivité et du comportement social des enfants recevant la lisdexamfétamine comparativement aux enfants recevant les sels mixtes d'amphétamine. Une différence statistiquement significative est notée pour les symptômes très améliorés en faveur du groupe recevant la lisdexamfétamine.

En conclusion, les résultats de l'étude de Lopez montrent que l'efficacité de la lisdexamfétamine est semblable à celle des sels mixtes d'amphétamine, c'est pourquoi l'INESSS reconnaît désormais la valeur thérapeutique de la lisdexamfétamine chez l'enfant.

Traitement chez l'adolescent et l'adulte

Deux études cliniques contre placebo (Adler 2008, Wigal 2010) ainsi qu'une analyse *post hoc* (Lasser 2010) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de la lisdexamfétamine pour cette population.

L'essai à répartition aléatoire et contrôlé avec placebo (Adler) a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité des doses quotidiennes de 30 mg, de 50 mg et de 70 mg de lisdexamfétamine à celles du placebo pendant quatre semaines. Cette étude évalue 420 adultes âgés de 18 ans à 55 ans, atteints du TDAH, selon les critères du DSM-IV. L'amélioration des symptômes du TDAH est évaluée selon l'échelle *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale Version IV* (ADHD-RS-IV). Les principaux résultats sont :

- le pointage au ADHD-RS-IV s'est amélioré significativement dans les trois groupes recevant la lisdexamfétamine, soit -16,2 pour la dose de 30 mg, -17,4 pour la dose de 50 mg, -18,6 pour celle de 70 mg par rapport aux valeurs de base ($p < 0,0001$). La différence pour le groupe recevant le placebo n'est pas significative (-8);
- les principaux effets indésirables dans le groupe traité par la lisdexamfétamine sont la perte d'appétit, la sécheresse de la bouche, l'insomnie, la nausée et la diarrhée. L'intensité de ces effets est jugée de faible à modérée.

Ces données démontrent que la lisdexamfétamine est plus efficace qu'un placebo pour diminuer les symptômes du TDAH chez l'adulte. Son profil d'effets indésirables est semblable à celui des autres stimulants. Toutefois, ces effets diminuent en intensité après la première

semaine d'utilisation de la lisdexamfétamine. Très peu d'abandons sont observés dans cette étude.

L'essai de Wigal est une étude à devis ouvert d'une durée de 4 semaines, suivi d'un devis en chassé-croisé d'une durée de 2 semaines. Cette étude évalue 127 adultes âgés de 18 ans à 55 ans, atteints du TDAH, selon les critères du DSM-IV. Les sujets reçoivent la lisdexamfétamine titrée jusqu'à 70 mg par jour ou le placebo. Les symptômes du TDAH sont évalués entre 2 heures et 14 heures suivant la prise de la médication. Les échelles évaluant l'efficacité sont le *Permanent Product Measure of Performance* (PERMP), qui simule les conditions de vie dans un environnement de travail, ainsi que le *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale Version IV* (ADHD-RS-IV). Les principaux résultats sont :

- le score à l'échelle PERMP est plus élevé dans le groupe recevant la lisdexamfétamine comparativement au groupe recevant le placebo, pour une différence en faveur de la lisdexamfétamine de 23,4 (IC95 % : 15,6 à 31,2) ($p < 0,0001$);
- le score à l'échelle ADHD-RS-IV s'est amélioré significativement dans le groupe recevant la lisdexamfétamine comparativement au groupe recevant le placebo, pour une différence de -11,5 (IC95 % : -14,2 à -8,9) ($p < 0,0001$).

Ces données démontrent que la lisdexamfétamine est plus efficace qu'un placebo pour diminuer les symptômes du TDAH chez l'adulte, et ce, dans un environnement de travail simulé. Cette mesure permet de confirmer que la lisdexamfétamine procure des bénéfices sur les plans social et fonctionnel chez l'adulte.

L'essai de Lasser est une analyse *post hoc* dont les données proviennent de deux études cliniques à répartition aléatoire d'une durée de quatre semaines. De la première étude, 239 adultes recevant 50 mg par jour ou 70 mg par jour de lisdexamfétamine ont été sélectionnés. De la deuxième étude, 83 adultes recevant 20 mg par jour ou 40 mg par jour de sels mixtes d'amphétamine ont été sélectionnés. Les sujets présentant un faible score à l'échelle ADHD-RS-IV n'ont pas été retenus pour cette analyse. Les principaux résultats sont :

- le score à l'échelle ADHD-RS-IV s'est amélioré de -9,2 et de -10,4 pour le groupe recevant la lisdexamfétamine aux doses quotidiennes de 50 mg et 70 mg respectivement ($p < 0,001$);
- le score à l'échelle ADHD-RS-IV s'est amélioré de -5,6 et de -8,8 pour le groupe recevant les sels mixtes d'amphétamine aux doses de 20 mg ou 40 mg respectivement ($p < 0,047$);
- le pourcentage de patients ayant des effets indésirables est semblable dans les deux groupes. Les principaux sont la perte d'appétit, la sécheresse de la bouche et l'insomnie.

L'ampleur de l'effet observée dans chacun des groupes est jugée similaire. Le recours à ce type de devis est jugé acceptable dans le contexte du traitement du TDAH. Il s'agit d'un des rares diagnostics psychiatriques pour lesquels on observe peu de variations intra et interpersonnelles lors de l'administration d'un même médicament selon les experts consultés. Le profil d'effets indésirables est similaire dans les deux groupes.

À la lumière de l'ensemble de ces données, l'efficacité et l'innocuité de la lisdexamfétamine sont jugées semblables à celles des sels mixtes d'amphétamine. C'est pourquoi l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la lisdexamfétamine pour le traitement du TDAH chez l'adulte. Dans le contexte du traitement de cette maladie, l'INESSS juge que les conclusions de cette évaluation chez l'adulte peuvent être extrapolées aux adolescents.

La pharmacocinétique

Plusieurs études de pharmacocinétique sont réévaluées. Les principaux constats retenus sont :

- les caractéristiques du promédicament (Jasinski 2009) font en sorte que la libération du produit actif est limitée en cas de surdosage;
- la variabilité intra et interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques est faible (de l'ordre de 20 %), particulièrement pour les doses inférieures à 150 mg (Ermer 2010);
- la dissolution du contenu des capsules de la lisdexamfétamine dans un liquide n'a pas d'effet sur la cinétique de la lisdexamfétamine et de la dextroamphétamine qui est produite. Il s'agit d'un élément favorable en ce qui concerne la flexibilité posologique chez une population qui pourrait avoir du mal à avaler des capsules ou chez certains groupes de patients avec des difficultés d'observance thérapeutique. La prise de nourriture n'affecte pas la concentration plasmatique de dextroamphétamine (Krishnan 2008);
- la durée d'action de la lisdexamfétamine (environ 14 heures) est plus longue que celle des autres amphétamines à longue action sans pour autant détériorer la qualité du sommeil (Giblin 2010).

La lisdexamfétamine présente certaines caractéristiques pharmacocinétiques favorables quant à la durée d'action, la variabilité interindividuelle, la facilité d'utilisation ou la réduction du potentiel d'abus. La qualité du sommeil ne semble pas affectée par sa plus longue durée d'action. Cependant, les résultats d'efficacité ainsi que les caractéristiques pharmacologiques de la lisdexamfétamine décrits dans ces études n'ont pas fait l'objet d'une comparaison avec ceux d'un autre médicament reconnu pour cette indication.

En conclusion, dans le cadre de cette évaluation, des éléments qui permettent de conclure positivement à la valeur thérapeutique de la lisdexamfétamine ont pu être dégagés. Une comparaison avec un autre médicament reconnu pour cette indication a été jugée nécessaire lors des évaluations antérieures, étant donné la prévalence du TDAH dans la population et la présence de plusieurs psychostimulants sur les listes de médicaments. Ainsi, deux analyses *post hoc*, l'une chez l'enfant et l'autre chez l'adulte, ont permis de démontrer que la lisdexamfétamine possède une efficacité et un profil d'effets indésirables équivalents à ceux d'un comparateur actif, en l'occurrence les sels mixtes d'amphétamine. Dans le contexte du traitement de cette maladie, l'INESSS juge que les conclusions de cette évaluation chez l'adulte peuvent être extrapolées aux adolescents. Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la lisdexamfétamine pour l'ensemble de la population atteinte de TDAH.

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

Le coût mensuel d'un traitement avec la lisdexamfétamine varie de 75 \$ à 108 \$, à raison d'une dose de 20 mg par jour à 60 mg par jour. Ce coût est semblable ou inférieur à celui des stimulants ou non-stimulants à longue action.

Du point de vue pharmacoéconomique, des analyses de comparaison des coûts de traitement, non publiées, sont fournies pour justifier le prix de la lisdexamfétamine autant chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Ce type d'analyse est justifié par une hypothèse de résultats cliniques comparables entre la lisdexamfétamine et les autres stimulants à longue action inscrits à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*. Pour les enfants, cette hypothèse est appuyée par une comparaison par [REDACTED]. Les coûts sont obtenus à partir des données [REDACTED].

Comparaison des coûts entre la lisdexamfétamine et les autres stimulants à longue action inscrits à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

	Enfants		Adolescents		Adultes	
	Dosage ^a	Coût ^a	Dosage ^a	Coût ^a	Dosage ^a	Coût ^a
FABRICANT^d						
Adderall XR ^{MD}						
Biphentin ^{MD}						
Concerta ^{MD}						
Vyvanse ^{MD}						
INESSS						
Adderall XR ^{MD}	20 mg	3,27 \$	24 mg	3,54 \$	27 mg	4,33 \$
Biphentin ^{MD}	29 mg	1,67 \$	41 mg	2,22 \$	50 mg ^c	2,70 \$ ^c
Concerta ^{MD d}	37 mg	3,00 \$	44 mg	3,26 \$	45 mg	3,38 \$
Vyvanse ^{MD e}	38 mg	2,83 \$	46 mg	3,09 \$	49 mg	3,05 \$

a Dosage et coût quotidiens moyens selon l'utilisation réelle. Les coûts ne tiennent pas compte de la marge bénéficiaire des grossistes ni du coût des services professionnels du pharmacien.

b

c Ce médicament n'est pas remboursé en tant que médicament d'exception chez les adultes. Les données sont tirées des statistiques concernant les adultes qui le reçoivent dans le cadre de la mesure de patients d'exception.

d Coûts quotidiens qui tiennent compte des parts de marché de la version générique.

e Dosage estimé par le fabricant, l'INESSS n'ayant pas accès aux données de dosages des patients assurés auprès des assureurs privés. L'estimation à partir des patients recevant le médicament grâce à la mesure de patients d'exception est jugée non représentative de la population générale.

L'INESSS juge le recours à une analyse de comparaison des coûts comme présentée non adéquate. Notons que la similarité d'efficacité est démontrée seulement avec les sels mixtes de dexamphétamine à longue durée d'action déjà inscrits aux listes de médicaments. Par ailleurs, l'hypothèse d'efficacité semblable avec l'ensemble des stimulants à longue action inscrits à la section des médicaments d'exception de la liste est jugée réaliste par les experts consultés. Cependant, cette hypothèse n'est pas appuyée par des données probantes. Ainsi une analyse de minimisation des coûts entre la lisdexamfétamine et les sels mixtes d'amphétamine est réalisée. Les statistiques de facturation à la RAMQ du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2011 ont servi à calculer le coût quotidien moyen de chaque stimulant à partir du dosage quotidien moyen observé et en tenant compte des proportions d'usage de chaque teneur de ces produits. Les dosages obtenus pour chaque catégorie de patients sont plus faibles que ceux présentés par le fabricant.

En conclusion, le coût quotidien moyen de la lisdexamfétamine est plus faible que celui des sels mixtes d'amphétamine, pour toutes les catégories d'âge, pour une efficacité similaire. Sur la base de ces données, l'INESSS est d'avis que la lisdexamfétamine satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

L'enfant

Le TDAH touche environ 4 % à 12 % des enfants d'âge scolaire. L'observance à cet âge constitue un problème. Ces jeunes ne sont pas autonomes ni responsables de la prise de leur

médication. En effet, un adulte doit voir à l'administration du médicament. La structure du système scolaire permet difficilement la prise en charge adéquate de l'administration d'un médicament à l'école, d'autant plus qu'il s'agit d'un médicament à usage contrôlé. La prise de cette médication au vu et au su des autres enfants peut être humiliante pour l'enfant concerné.

Les adolescents et les adultes

Les symptômes du TDAH persistent souvent jusqu'à l'adolescence et l'âge adulte dans environ 50 % à 80 % des cas. Le nombre d'accidents de la route est nettement plus élevé chez les personnes atteintes du TDAH (Redelmeier 2010). Il en est de même pour l'abus de substances comme le tabac, les drogues illicites ou l'alcool. Des études sur le comportement rapportent que les adolescents atteints de ce trouble ont davantage d'activités sexuelles à risques. De plus, il est évalué qu'entre 40 % et 50 % des personnes avec un TDAH s'engagent dans des activités illégales (vol, voie de fait, vandalisme ou inconduite). Finalement, les diagnostics de comorbidités (trouble d'anxiété généralisé, problème de dépendance, cyclothymie) augmentent avec l'âge.

Le fabricant présente séparément l'analyse d'impact budgétaire pour les enfants âgés de 6 ans à 12 ans de celui pour les adolescents et les adultes. Dans le premier cas, les hypothèses suivantes sont retenues :

- croissance annuelle moyenne du marché de [REDACTED];
- prise de parts de marché de [REDACTED], respectivement pour les trois premières années suivant le remboursement.

Dans le second cas, les hypothèses sont :

- croissance annuelle moyenne du marché de [REDACTED];
- prise de parts de marché de [REDACTED] chez les adolescents et de [REDACTED] chez les adultes, respectivement pour les trois premières années suivant le remboursement;

Pour les deux groupes, le marché potentiel identifié correspond à

[REDACTED]. L'appropriation des parts de marché à ces différents produits est estimée

[REDACTED].

Impact budgétaire net de l'inscription de Vyvanse^{MD} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total	
Fabricant ^a	ENFANTS					
	RAMQ					
	Analyse de sensibilité	le + faible				
		le + élevé				
	ADOLESCENTS ET ADULTES					
	RAMQ					
Analyse de sensibilité	le + faible					
	le + élevé					
INESSS ^b	RAMQ	85 206 \$	323 680 \$	585 544 \$	994 430 \$	
	Analyse de sensibilité	le + faible			282 608 \$	
		le + élevé				2 953 923 \$

a Scénario qui tient compte de la marge du grossiste et du coût des services professionnels du pharmacien de 8,44 \$

b Scénario qui tient compte de la marge du grossiste et du coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,20 \$

L'INESSS considère que l'impact budgétaire présenté est sous-estimé. De nouvelles prévisions sont réalisées sur la base des données de facturation à la RAMQ qui permettent d'obtenir :

- des posologies moyennes plus faibles pour les comparateurs;
- une croissance plus importante du nombre d'ordonnances des médicaments utilisés pour le traitement du TDAH;
- des proportions différentes d'usage concomitant des médicaments à longue durée action avec les produits à libération immédiate.

De plus, les proportions de parts de marché provenant de chaque comparateur sont légèrement modifiées à la lumière des commentaires des experts consultés. Ainsi, des coûts additionnels de près de 1 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de Vyvanse^{MD} selon l'indication reconnue retenue.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande d'inscrire Vyvanse^{MD} sur les listes de médicaments, selon l'indication reconnue 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.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, et coll.** Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(9):1364-73.
- **Biederman J, Boellner SW, Childress A, et coll.** Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD : a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry* 2007 avril; 62(9):970-6.
- **Biederman J, Krishnan SM, Zhang Y, et coll.** Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin Ther* 2007 mars; 29(3):450-63.

- **Boellner SW, Stark JG, Krishnan SM, et coll.** Pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate and its active metabolite, d-amphetamine, with increasing oral doses of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a single-dose, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2010; 32(2):252-64.
- **Ermer J, Homolka R, Martin P, et coll.** Lisdexamfetamine dimesylate: linear dose-proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(9):1001-10.
- **Faraone SV, Buitelaar J.** Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19(4):353-64.
- **Findling RL, Ginsberg LD, Jain R, et coll.** Effectiveness, safety, and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label, dose-optimization study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19(6):649-62.
- **Giblin JM, Strobel AL.** Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in children with ADHD. *J Att Disord* 2010; First published on line on June 23, 2010 as doi: 10.1177/1087054710371195
- **Jasinski DR, Krishnan SM.** Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers. *J Psychopharmacol* 2009; 23(4):410-8.
- **Krishnan SM, Zhang Y.** Relative bioavailability of lisdexamfetamine 70-mg capsules in fasted and fed healthy adult volunteers and in solution: a single-dose, crossover pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 2008; 48(3):293-302.
- **Lasser R, Dirks B, Adeyi Ben, et coll.** Comparative Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate and Mixed Amphetamine Salts Extended Release in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Primary Psychiatry* 2010; 17(9):44-54
- **López FA, Scheckner B, Childress AC.** Physician perception of clinical improvement in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a post hoc comparison of lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended release in a crossover analog classroom study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7:267-73.
- **Redelmeier DA, Chan WK et Lu H.** Road trauma in teenage male youth with childhood disruptive behaviour disorders: a population based analysis. *PLoS Med* 2010; 7(11): e1000369.
- **Wigal T, Brams M, Gasior M, et coll.** Randomized double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behav Brain Funct* 2010; 6:34.

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