

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Chlorhydrate de pitolisant (Wakix)

Indication : Dans le traitement de la somnolence diurne excessive ou de la cataplexie chez l'adulte atteint de narcolepsie.

Promoteur : Laboratoires Paladin

Recommandation finale : Ne pas rembourser.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Wakix?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Wakix dans le traitement de la somnolence diurne excessive (SDE) ou de la cataplexie chez l'adulte atteint de narcolepsie.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- On ignore si Wakix offre un avantage thérapeutique par rapport aux autres traitements utilisés dans le traitement de la SDE ou de la cataplexie. Deux essais cliniques randomisés menés en double insu n'arrivent pas à démontrer que Wakix est au moins aussi efficace que le modafinil dans le traitement de la SDE. Ces essais ne montrent pas d'avantage clinique de Wakix par rapport au modafinil. Une étude se penche sur la cataplexie, mais elle est menée contre placebo, et les résultats relatifs à la cataplexie ne sont pas uniformes dans les études.
- En s'appuyant sur les données probantes, le Comité ne peut conclure que Wakix répond aux besoins que les patients jugent importants, à savoir un traitement plus efficace et plus fiable pour maîtriser les symptômes de narcolepsie, et auquel il est peu probable qu'une tolérance apparaisse.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la narcolepsie?

La narcolepsie est un trouble du sommeil chronique. Elle se caractérise par une SDE et peut également causer une faiblesse musculaire soudaine (cataplexie). La narcolepsie touche environ 1 personne sur 2 000 au Canada, et de celles-ci, environ de 60 % à 70 % présentent une cataplexie en plus de la SDE. Cependant, le nombre de personnes atteintes de narcolepsie est probablement sous-estimé puisque cette affection est difficile à diagnostiquer.

Besoins non comblés en contexte de narcolepsie

De meilleurs médicaments plus fiables permettant la maîtrise des symptômes de la narcolepsie sont nécessaires. Il existe aussi un besoin d'avoir des traitements plus faciles à prendre, devant être pris moins souvent et auxquels il est peu probable qu'une tolérance apparaisse.

Combien coûte Wakix?

Le traitement par Wakix devrait coûter annuellement environ de 6 074 \$ à 12 147 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le chlorhydrate de pitolisant dans le traitement de la somnolence diurne excessive (SDE) ou de la cataplexie chez l'adulte atteint de narcolepsie.

Justification

On relève des données de trois essais cliniques randomisés, d'une durée de 7 à 8 semaines, menés en double insu auprès d'adultes atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie, comparant le chlorhydrate de pitolisant au modafinil et au placebo (HARMONY I et HARMONY Ibis) ou au placebo seulement (HARMONY CTP). Le chlorhydrate de pitolisant ne répond pas aux critères de non-infériorité par rapport au modafinil dans les essais HARMONY I et HARMONY Ibis relativement à la SDE; par conséquent, les données comparatives directes disponibles aux fins d'examen ne montrent pas d'avantage du chlorhydrate de pitolisant comparativement au modafinil pour ce qui est de la somnolence excessive. De plus, il n'y a pas de comparaison aux médicaments disponibles dans l'essai HARMONY CTP, lequel est axé sur les résultats reflétant les symptômes de la cataplexie. Bien que les essais laissent croire que le traitement par le pitolisant pourrait procurer un certain avantage sur les résultats relatifs à la cataplexie, ces derniers ne sont pas uniformes entre les essais. De plus, les critères d'évaluation secondaires servant à mesurer la cataplexie varient, et on observe des différences dans la proportion globale de patients ayant ressenti des bienfaits. Aucune autre donnée probante directe ou indirecte pertinente n'a été relevée; par conséquent, l'efficacité comparative du chlorhydrate de pitolisant dans le traitement de la SDE ou de la cataplexie demeure inconnue.

Les patients souhaitent avoir des médicaments plus fiables et efficaces pour la maîtrise des symptômes de narcolepsie. De plus, ils expriment le besoin d'avoir des traitements qui sont mieux tolérés, plus faciles à prendre et devant être pris moins fréquemment. Le CCCEM conclut que les données probantes sont insuffisantes pour montrer que ces besoins sont comblés par le chlorhydrate de pitolisant comparativement aux traitements de référence.

Points de discussion

- Bien que d'autres médicaments comme les psychostimulants et les anticataplectiques sont offerts dans le traitement de la SDE et de la cataplexie, le CCCEM reconnaît que ces traitements sont associés à divers risques et reconnaît le besoin d'un nouveau traitement sécuritaire et efficace contre la SDE ou la cataplexie. Cependant, il n'y a pas de données probantes robustes disponibles appuyant un profil d'innocuité supérieur du pitolisant.
- Les cliniciens experts indiquent que les patients qui présentent à la fois une SDE et une cataplexie tireraient profit de la disponibilité d'un seul médicament efficace et sécuritaire pour les deux catégories de symptômes. Cependant, aucun essai n'a permis de tirer de conclusions statistiquement significatives pour la SDE et la cataplexie dans la même population. Lors de la rencontre initiale, le CCCEM a conclu qu'il n'est pas possible de déterminer avec certitude que les patients atteints à la fois de SDE et de cataplexie

peuvent obtenir un soulagement symptomatique complet par le chlorhydrate de pitolisant en monothérapie. La même question s'est posée durant la rencontre de reconsidération, et le CCEM a maintenu sa conclusion initiale.

- Durant la rencontre initiale, le CCEM a noté le manque de données probantes comparatives directes et indirectes disponibles pour cet examen étant donné que d'autres traitements de la narcolepsie sont actuellement offerts; le promoteur n'a fourni aucune donnée probante indirecte dans sa demande à l'ACMTS. Durant la rencontre de reconsidération, le CCEM a discuté du fait que les métaanalyses en réseau présentées dans la demande de reconsidération du promoteur sont caractérisées par des limites importantes qui peuvent fausser les résultats, notamment la grande hétérogénéité entre les essais en ce qui concerne la plupart des critères d'évaluation. Par conséquent, le CCEM n'est pas en mesure de déterminer si le chlorhydrate de pitolisant procure un avantage clinique additionnel par rapport aux autres options thérapeutiques actuellement disponibles.
- Durant la rencontre de reconsidération, le CCEM a discuté du besoin d'avoir une autre option de traitement dont le risque d'abus est moins élevé et pour lequel il y a moins de risques pour les patients qu'une tolérance apparaisse et que des augmentations de la dose soient nécessaires pour maintenir l'effet du traitement. Le CCEM n'est pas en mesure de conclure que le pitolisant répondrait à ce besoin en raison du manque de données probantes comparatives robustes.
- Le CCEM note la difficulté à diagnostiquer précisément la narcolepsie, qui n'est d'ailleurs pas définie dans les critères d'inclusion des essais HARMONY. Une difficulté semblable est présente dans la pratique clinique pour ce qui est de définir clairement la réponse au traitement.
- Le CCEM note que les petites tailles des échantillons et les courtes durées des essais réduisent la certitude des résultats. Comme la narcolepsie est une affection chronique assez fréquente, le CCEM croit que des essais plus longs et de plus grande envergure comparant le nouveau médicament aux traitements de référence sont nécessaires. Étant donné l'incertitude minant les données probantes cliniques, le Comité effectue son examen à la lumière des critères d'important besoin à combler décrits dans la section 9.3.1 des [Procédures relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS](#) (lien en anglais). Le comité conclut que les données probantes sur le pitolisant ne répondent pas à ces critères, qui permettraient davantage d'incertitude dans les données probantes au moment de la recommandation.

Contexte

La narcolepsie est une affection neurologique chronique causée par un déséquilibre du cycle sommeil-veille ou par une instabilité sommeil-veille. Elle est caractérisée par des épisodes excessifs et chroniques de somnolence durant le jour, aussi connus sous le nom de SDE. La narcolepsie de type 1 est classée comme étant une SDE avec cataplexie, alors que le type 2 désigne la SDE seule. La cataplexie désigne un épisode soudain de paralysie complète ou partielle des muscles volontaires, déclenché par une émotion forte. Environ de 60 % à 70 % des patients atteints de narcolepsie présentent une cataplexie (narcolepsie de type 1). Il n'y a pas de critères diagnostiques normalisés pour la narcolepsie. Elle touche environ 1 personne sur 2 000 au Canada, mais cette prévalence serait sous-estimée en raison du mauvais

diagnostic et de la disponibilité limitée de prestataires de soins de santé ayant l'expérience de la prise en charge de cette maladie.

La narcolepsie peut influencer sur tous les aspects de la vie professionnelle et sociale, et nuire au fonctionnement quotidien du patient, à sa qualité de vie liée à la santé et à sa productivité. Le patient peut présenter une SDE lors de situations quotidiennes courantes comme au travail ou au volant, souvent lorsqu'il est sédentaire. La narcolepsie est aussi associée à un risque accru de troubles comorbides, comme la dépression, l'anxiété, l'obésité et les maladies cardiovasculaires, et de mortalité globale. Au Canada, le traitement de référence actuel de la SDE associée à la narcolepsie est le modafinil, lequel améliorerait l'état de veille en réduisant la recapture de la dopamine.

Le chlorhydrate de pitolisant est un antagoniste/agoniste inverse du récepteur de l'histamine 3 (H3). Le récepteur H3 humain joue un rôle d'autorécepteur présynaptique sur les neurones contenant de l'histamine. Les antagonistes de H3 favorisent l'état d'éveil en augmentant la synthèse et la libération d'histamine. En se liant aux autorécepteurs H3 sur les neurones histaminergiques présynaptiques, le chlorhydrate de pitolisant bloque les mécanismes de rétroaction négative normaux nécessaires à la libération d'histamine, augmentant ainsi la transmission histaminergique pour favoriser la synthèse et la libération d'histamine. Le chlorhydrate de pitolisant est administré par voie orale à une dose maximale de 40 mg par jour, et est offert en comprimés de 5 mg et de 20 mg. Il est indiqué dans le traitement de la SDE ou de la cataplexie chez l'adulte atteint de narcolepsie. Il a reçu un avis de conformité de Santé Canada le 25 mai 2021. La demande de remboursement est conforme à l'indication.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- un examen de trois essais cliniques randomisés (ECR) menés auprès de patients atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie;
- les observations de patients recueillies par un groupe de patients, Wake Up Narcolepsy;
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la narcolepsie;
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport présentés par le promoteur;
- des renseignements soumis dans le cadre de la demande de réexamen (décrits plus bas).

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, Wake Up Narcolepsy, a soumis des commentaires aux fins de l'examen. Wake Up Narcolepsy est un organisme sans but lucratif mis sur pied en 2008 qui vise à accélérer la recherche et accroître la sensibilisation à la narcolepsie ainsi qu'à offrir des services de soutien aux patients. Les données proviennent d'un sondage mené auprès de 19 patients au Canada ayant un diagnostic de narcolepsie ou n'ayant pas de diagnostic, mais vivant avec des symptômes de narcolepsie. La plupart des patients sont âgés de 18 à 34 ans (66 %), sont des femmes (72 %) et aucun n'avait reçu le traitement faisant l'objet de cet examen.

Les répondants affirment que la SDE est le symptôme le plus gênant de la narcolepsie, et 39 % d'entre eux lui accordent une note de 6 sur une échelle de 1 (« pas du tout incommode ») à 7 (« totalement incommode »). Le deuxième symptôme le plus incommode est la perturbation du sommeil nocturne (PSN), suivi des hallucinations à l'endormissement ou au réveil, de la cataplexie et de la paralysie du sommeil. Les effets négatifs de la narcolepsie sur la vie des patients incluent des symptômes liés à la santé mentale et aux émotions (sautes d'humeur, colère, dépression et anxiété), le fait de rater des activités sociales, la difficulté à gérer sa carrière et les tâches professionnelles, la dépendance au soutien des autres pour les activités quotidiennes, et la difficulté à rester en santé et à maintenir un bien-être physique (gain de poids). Les traitements actuels que les patients disent utiliser contre la narcolepsie incluent les stimulants (56 %), les antidépresseurs (33 %), l'oxybate de sodium (13 %) et le modafinil/l'armodafinil (13 %). Certains répondants affirment que les effets secondaires sur la santé physique (28 %) et mentale (39 %) des options thérapeutiques actuelles sont modérément ou extrêmement difficiles à tolérer.

Les répondants aimeraient avoir un nouveau médicament plus efficace pour traiter les symptômes de somnolence, la cataplexie et la PSN. Ils souhaitent avoir un traitement facile à avaler, qui ne cause pas de nausée ni de gain de poids et qui n'influe pas sur leur humeur ou leur personnalité. Les répondants veulent aussi un traitement à libération prolongée qui leur permet de rester éveillés plus longtemps durant la journée sans devoir prendre de doses additionnelles.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les observations suivantes sont fournies par deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge de la narcolepsie.

Le diagnostic est extrêmement difficile à poser en raison de divers facteurs. Les patients consultent souvent d'abord leur médecin de famille ou un pédiatre, lesquels ne sont généralement pas bien formés pour reconnaître cette affection. Les patients reçoivent souvent le mauvais diagnostic et plus de 70 % des patients atteints de narcolepsie n'ont pas de diagnostic. Bien que les médicaments actuels traitent les symptômes sous-jacents de la narcolepsie, principalement la somnolence diurne ou la cataplexie, il semblerait qu'aucune des options thérapeutiques mentionnées ci-dessus ne cible le dysfonctionnement neurochimique sous-jacent fondamental, soit la baisse du taux d'hypocrétine et l'absence

secondaire ou la réduction du taux d'hypocrétine disponible dans le système nerveux central, qui est associée à la narcolepsie.

Les options thérapeutiques actuelles sont encore associées à plusieurs problèmes. En ce qui concerne les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine, et les antidépresseurs tricycliques, les patients ne répondent pas tous au traitement ou y deviennent tolérants. La tolérance aux effets de suppression du sommeil paradoxal (phase de mouvement oculaire rapide) des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine, et des antidépresseurs tricycliques est fréquente et mène à une cataplexie persistante. Les effets secondaires peuvent être problématiques et incluent les maux d'estomac, les sueurs nocturnes, les effets secondaires sexuels, les céphalées et autres. Certains peuvent ressentir un effet sédatif excessif durant la journée, ce qui peut être problématique malgré les effets anticataplectiques. Avec les stimulants, la somnolence diurne ne se résorbe pas nécessairement complètement ou l'effet du médicament peut se dissiper à des moments inopportuns, menant à une SDE dans la soirée ou à de l'insomnie la nuit. Les effets secondaires peuvent être problématiques et incluent la perte d'appétit, l'anxiété, l'augmentation de la tension artérielle, des problèmes cardiaques, une réaction allergique, un seuil épileptogène plus bas, des anomalies congénitales, l'inactivation de la contraception ou la perte de cheveux. Il peut y avoir un risque d'usage détourné ou abusif. Habituellement, les patients atteints de narcolepsie présentent un faible risque d'abus même s'ils ont besoin de fortes doses, mais certains pourraient être tentés de vendre ou de donner leur prescription à autrui.

Le recours à des traitements anticataplectiques de façon permanente jumelés au chlorhydrate de pitolisant peut masquer ou réduire les avantages potentiels du pitolisant sur la cataplexie. D'un autre côté, si le chlorhydrate de pitolisant procure peu d'avantages quant à la cataplexie, c'est également difficile à évaluer. En bref, il sera difficile d'évaluer adéquatement les avantages potentiels du chlorhydrate de pitolisant sur la cataplexie s'il est pris en concomitance avec des traitements anticataplectiques.

D'après son efficacité observée dans les premiers essais, son mode d'action novateur d'antagoniste/agoniste inverse du H3 et son profil d'effets secondaires favorable, il sera probablement utilisé en intention de traitement précoce. L'American Academy of Sleep Medicine le recommande fortement dans ses plus récentes lignes directrices (2021) sur le traitement de l'hypersomnolence. Il s'agira d'un médicament à envisager dans les premières démarches de traitement de la narcolepsie. Il pourrait aussi trouver un créneau en traitement d'appoint à combiner à d'autres traitements pour rehausser leur efficacité. Il pourrait également devenir un médicament de choix pour les patients chez qui les stimulants ou d'autres traitements sont contraindiqués, car il n'a pas d'effet sur la contraception (contrairement au modafinil) ni d'effets cardiovasculaires connus (comme d'autres stimulants). Les patients ayant le plus besoin d'un traitement sont ceux qui ne tolèrent pas les traitements stimulants, ceux qui craignent une grossesse et ceux ayant des antécédents de toxicomanie. Les autorités de la santé devraient continuer de rembourser les traitements qui sont actuellement considérés comme les traitements de référence en combinaison avec le chlorhydrate de pitolisant, puisque le mode d'action de ce dernier est très différent de ceux de tous les médicaments actuellement offerts, ce qui représente une perspective attrayante pour les patients souffrant de cette maladie invalidante.

Selon les cliniciens experts consultés dans le cadre de ce rapport, les objectifs du traitement sont principalement d'améliorer la qualité de vie. Bien que la narcolepsie ne soit pas létale,

les symptômes de la SDE et de la cataplexie peuvent être invalidants s'ils ne sont pas maîtrisés. Dans des circonstances graves, une crise de sommeil peut survenir en mangeant ou même en parlant à quelqu'un. Lorsqu'ils ne sont pas maîtrisés, ces symptômes limitent les capacités d'une personne à pratiquer des activités quotidiennes comme conduire, travailler et interagir avec les gens. La cataplexie (qui survient chez 60 % à 70 % des patients atteints de narcolepsie) est autant, sinon plus invalidante lorsqu'elle n'est pas maîtrisée. Les patients ne peuvent pas conduire ou marcher à l'extérieur de façon sécuritaire puisqu'une surprise pourrait déclencher un épisode de cataplexie. Les activités quotidiennes de base comme se doucher ou prendre un bain, s'habiller et manger peuvent être dangereuses ou difficiles lorsque le patient n'est pas traité. Sans traitement, la plupart des patients ont peu ou pas d'options d'emploi et peuvent être incapables d'aller à l'école. Ces symptômes peuvent mener à l'isolement, à l'anxiété et à la dépression. Le traitement vise à réduire la SDE et la cataplexie afin que les patients soient indépendants et puissent interagir et être des membres fonctionnels de la société. Le traitement peut améliorer considérablement la vivacité d'esprit et les capacités à fonctionner dans la société le jour. Le diagnostic est fréquemment retardé, posé souvent au moins 10 ans après l'apparition des symptômes, ce qui peut mener à une grande souffrance. Mais lorsque la situation le permet, une fois que le traitement est amorcé, toléré et poursuivi, un patient peut conserver près de 80 % de ses capacités fonctionnelles.

Les principaux paramètres évalués dans la pratique clinique sont probablement le degré de réduction de la SDE ainsi que la fréquence, l'intensité, la durée et la prévisibilité des épisodes de cataplexie. Les réponses au traitement cliniquement importantes sont la réduction de la fréquence, de la gravité et de l'intensité des épisodes de cataplexie. Bien que la fréquence soit plus facile à évaluer de façon méthodique, l'intensité et la gravité des épisodes, ainsi que la prévisibilité perçue des épisodes, se prêtent davantage à l'évaluation clinique. Par exemple, les patients peuvent décrire certaines émotions qui ne déclenchent plus d'épisodes alors qu'elles le faisaient auparavant. D'autres paramètres pouvant être utilisés sont la réduction des autres phénomènes d'intrusion du sommeil paradoxal, le cas échéant, et le degré auquel le patient retrouve ses capacités habituelles et reprend ses activités quotidiennes.

Les résultats habituellement évalués dans la plupart des essais cliniques sont le degré de réduction de la SDE et possiblement la réduction de la fréquence des épisodes de cataplexie. L'utilisation de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESE) dans la pratique clinique pour le remboursement du pitolisant n'est peut-être pas idéale. L'ESE est très subjective et les patients pourraient facilement manipuler leurs scores. Il peut y avoir des différences importantes entre les hommes et les femmes et dans la façon dont ils notent leurs résultats, ce qui fausserait encore davantage les critères de remboursement. Dans les essais de recherche, idéalement, les patients ne doivent pas connaître le traitement qui leur est attribué, et il ne doit pas y avoir de motivation à avoir un meilleur ou un moins bon score. Un score de 10 ou moins à l'ESE serait idéal, sans différence dans la somnolence par rapport à la population générale. À titre de comparaison, les patients atteints de narcolepsie obtiennent habituellement un score de 18 ou plus sur 24 à l'ESE (somnolence grave); un score de 15 à 17 est considéré comme une somnolence modérée et un score de 11 à 14 est considéré comme une somnolence légère.

Il y a très peu de données sur la définition de ce qu'est une « réduction efficace de la cataplexie ». Les essais sur l'oxybate de sodium montrent une réduction de plus de 90 % des épisodes de cataplexie. La conduite automobile n'est pas recommandée si un épisode de cataplexie est survenu dans la dernière année. Une réduction d'au moins 50 % des épisodes de cataplexie serait significative. Selon la gravité et la fréquence, moins d'un épisode par semaine serait une norme raisonnable.

À l'heure actuelle, le traitement ne convient pas aux patientes qui souhaitent devenir enceintes ou à celles qui allaitent. Le traitement doit être utilisé avec prudence chez les enfants et les personnes âgées en raison du manque de données probantes. Les patients prenant plusieurs médicaments (plus grand risque d'interactions médicamenteuses, particulièrement ceux influant sur l'intervalle QT corrigé ou les inhibiteurs du 2D6 importants) et ceux ayant des antécédents d'insuffisance rénale ou hépatique importante ne sont également pas des candidats idéaux (difficile de prévoir le métabolisme du médicament) au chlorhydrate de pitolisant. Les patients ayant présenté des réactions indésirables aux opioïdes comme de l'urticaire, ou ceux ayant des antécédents d'urticaire ou de problèmes cutanés pourraient avoir une prédisposition à certaines réactions allergiques au chlorhydrate de pitolisant. L'arrêt du traitement sera déterminé, comme pour la plupart des médicaments, par l'absence de réponse ou la présence d'effets secondaires indésirables excessifs. On ne sait pas avec certitude si le médicament serait poursuivi en traitement d'appoint s'il est abandonné en monothérapie. Des effets secondaires indésirables excessifs ou une interaction médicamenteuse pourraient nécessiter l'abandon du traitement. De façon semblable, si une patiente souhaite devenir enceinte, l'abandon du traitement pourrait également être nécessaire.

Comme c'est le cas d'autres médicaments contre la narcolepsie, un suivi étroit doit être fait durant le premier mois ainsi que dans les mois subséquents du traitement. Le premier suivi doit se faire un mois après l'amorce du médicament, tous les mois ou deux mois pour les prochains mois, puis de façon intermittente par la suite, soit probablement au moins une visite de suivi annuelle à long terme. Le traitement par le chlorhydrate de pitolisant contre la narcolepsie devrait être supervisé dans un centre de médecine du sommeil par un médecin spécialisé. Dans l'avenir, les psychiatres souhaiteront utiliser ce médicament pour des affections ou des symptômes autres que la narcolepsie. Pour l'instant, comme l'indication approuvée du chlorhydrate de pitolisant ne concerne que la narcolepsie, avec une recommandation avec conditions de l'American Academy of Sleep Medicine pour l'hypersomnie idiopathique, le médicament ne devrait être prescrit que par des médecins ayant une formation spécialisée en médecine du sommeil.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs clés suivants pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS concernant le chlorhydrate de pitolisant :

- amorce du traitement;
- poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement;
- cessation du traitement;
- prescription.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

Trois ECR de phase III, contrôlés par placebo et menés en double insu répondent aux critères d'inclusion de la revue systématique. Dans les trois essais, les patients atteints de narcolepsie avec cataplexie étaient admis. Les essais HARMONY I et HARMONY Ibis incluent aussi des patients sans cataplexie (narcolepsie de type 2). Dans ces deux essais, les patients devaient avoir un score à l'ESE d'au moins 14 sur 24 durant la période initiale de l'essai, alors que dans l'essai HARMONY CTP, un score d'au moins 12 sur 24 était requis. L'essai HARMONY CTP admet les patients présentant au moins trois épisodes de cataplexie par semaine. Dans tous les essais, les patients atteints de cataplexie grave pouvaient recevoir une dose stable d'anticataplectiques (à l'exception des antidépresseurs tricycliques), qui étaient administrés pendant au moins un mois avant l'essai.

Les essais HARMONY I et HARMONY Ibis sont d'une durée de huit semaines et évaluent la supériorité du chlorhydrate de pitolisant comparativement au placebo pour ce qui est de la SDE chez les patients atteints de narcolepsie. La comparaison de la non-infériorité du chlorhydrate de pitolisant par rapport au modafinil est un critère d'évaluation de l'efficacité additionnel. HARMONY CTP est un essai randomisé de sept semaines, contrôlé par placebo et mené en double insu comparant le chlorhydrate de pitolisant au placebo. Il évalue plus particulièrement l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de pitolisant dans la diminution de la fréquence des épisodes de cataplexie chez les patients atteints de narcolepsie avec cataplexie. Les posologies maximales sont de 20 mg par jour dans l'essai HARMONY Ibis, alors que dans les essais HARMONY I et HARMONY CTP, elles sont de 40 mg par jour. L'adaptation des doses du médicament à l'étude se fait à la discrétion des chercheurs, ce qui pourrait influencer sur l'efficacité et possiblement compromettre l'insu des groupes de traitement. Les patients prenant des médicaments anticataplectiques représentent 35 % de tous les patients dans l'essai HARMONY I, ■ de tous les patients dans l'essai HARMONY Ibis, et 10 % de tous les patients dans l'essai HARMONY CTP.

Efficacité

Somnolence diurne excessive

Dans l'essai HARMONY I, la différence moyenne ajustée du score final à l'ESE pour le chlorhydrate de pitolisant comparativement au placebo est de -3,10 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -5,73 à -0,46; P = 0,022). Les analyses de sensibilité menées sur la population traitée selon le protocole et qui ne tiennent pas compte de l'effet lié au centre où est menée l'étude montrent des résultats semblables. Comme la supériorité du chlorhydrate de pitolisant par rapport au placebo pour la SDE est démontrée à la valeur alpha fixée a priori à 0,025, la non-infériorité du chlorhydrate de pitolisant par rapport au modafinil a été testée. La différence moyenne ajustée du score final à l'ESE entre le chlorhydrate de pitolisant et le modafinil est de 0,09 (IC à 95 % de -2,31 à 2,30); ainsi, le chlorhydrate de pitolisant est jugé comme étant non inférieur au modafinil à la marge de non-infériorité prédéterminée de 2. On considère que le patient répond au traitement lorsque son score final à l'ESE est inférieur à 10. En se fiant à ce score, le taux de réponse est de 13,3 % dans le groupe du placebo, de 45,2 % dans le groupe du chlorhydrate de pitolisant et de 45,3 % dans le groupe du modafinil. Le rapport de cotes (RC) ajusté de la réponse au chlorhydrate de pitolisant comparativement au

placébo est de 7,86 (IC à 95 % de 1,59 à 38,86). Le RC ajusté de la réponse au chlorhydrate de pitolisant comparativement au modafinil est de 1,09 (IC à 95 % de 0,31 à 3,81).

Dans l'essai HARMONY Ibis, les réductions moyennes du score initial à l'ESE (écart type [ÉT]) sont de [] dans le groupe du placebo, de [] dans le groupe du chlorhydrate de pitolisant et de [] dans le groupe du modafinil. La différence moyenne ajustée du score final à l'ESE pour le chlorhydrate de pitolisant comparativement au placebo est de -2,19 (IC à 95 % de -4,17 à -0,22; P = 0,030). Les analyses de sensibilité sans réallocation par centre, et sans ajustement du score de départ à l'ESE, ou avec ajustement des valeurs de départ à partir de la variation moyenne, et la variation moyenne par rapport aux méthodes de départ montrent des résultats semblables. Comme la supériorité du chlorhydrate de pitolisant par rapport au placebo pour la SDE est démontrée à la valeur alpha fixée a priori à 0,05, la non-infériorité du chlorhydrate de pitolisant par rapport au modafinil a été testée. La différence moyenne ajustée du score final à l'ESE entre le chlorhydrate de pitolisant et le modafinil est de 2,75 (IC à 95 % de 1,02 à 4,48); ainsi, le chlorhydrate de pitolisant est jugé comme étant non inférieur au modafinil à la marge de non-infériorité prédéterminée de 2. On considère qu'un patient répond au traitement lorsque son score final à l'ESE est de 10 ou moins, ou que la variation du score initial est d'au moins 3 points. Les proportions de réponse sont respectivement de [] et de [] pour les groupes du placebo, du chlorhydrate de pitolisant et du modafinil. Le risque relatif (RR) ajusté de la différence entre le chlorhydrate de pitolisant et le placebo est de []. Le RR ajusté de la différence entre le chlorhydrate de pitolisant et le placebo est de [].

Dans l'essai HARMONY CTP, les variations moyennes observées du score initial à l'ESE sont de -1,9 (ÉT = 4,3) dans le groupe du placebo et de -5,4 (ÉT = 4,3) dans le groupe du pitolisant. La différence moyenne ajustée de la variation initiale entre le chlorhydrate de pitolisant et le placebo est de -3,42 (IC à 95 % de -4,96 à -1,87). Les analyses de sensibilité utilisant la dernière observation rapportée (DOR), la première observation rapportée (POR) et la population traitée selon le protocole concordent avec l'analyse principale. On considère qu'un patient répond au traitement lorsque son score final à l'ESE est de 10 ou moins, ou que la variation du score initial est d'au moins 3 points. Les proportions de réponse sont respectivement de 34,0 % et de 68,6 % pour le placebo et le chlorhydrate de pitolisant. Le RC ajusté pour la différence entre le chlorhydrate de pitolisant et le placebo est de 4,26 (IC à 95 % de 1,72 à 10,52).

Test de maintien de l'état d'éveil

Dans l'essai HARMONY I, la différence moyenne ajustée du score final entre le placebo et le chlorhydrate de pitolisant est de 1,47 (IC à 95 % de 1,01 à 2,14) et de 0,77 (IC à 95 % de 0,52 à 1,13) entre le chlorhydrate de pitolisant et le modafinil. Cela concorde avec les résultats de l'essai HARMONY Ibis, dans lequel la différence moyenne ajustée entre le placebo et le chlorhydrate de pitolisant est de 1,46 (IC à 95 % de 1,06 à 2,01). La différence moyenne ajustée du score final entre le chlorhydrate de pitolisant et le modafinil est de []. Dans l'essai HARMONY CTP, la moyenne géométrique des ratios (finale et de départ) est de 1,78 (IC à 95 % de 1,22 à 2,60). Les analyses de sensibilité pour tous les essais utilisant la population traitée selon le protocole concordent avec l'analyse principale.

Test d'attention soutenue

Dans l'essai HARMONY I, la différence moyenne ajustée entre les groupes du chlorhydrate de pitolisant et du placebo est de 0,82 (IC à 95 % de 0,67 à 0,99) pour le « no-go », de 0,80 (IC à 95 % de 0,57 à 1,13) pour le « go » et de 0,79 (IC à 95 % de 0,64 à 0,99) pour les scores totaux. La différence moyenne ajustée entre les groupes du chlorhydrate de pitolisant et du modafinil est de 1,03 (IC à 95 % de 0,83 à 1,28) pour le « no-go », de 1,03 (IC à 95 % de 0,56 à 1,15) pour

le « go » et de 0,90 (IC à 95 % de 0,70 à 1,14) pour les scores totaux. Les analyses de sensibilité utilisant la population traitée selon le protocole concordent avec l'analyse principale. Dans l'essai HARMONY Ibis, le rapport de la variation moyenne entre le chlorhydrate de pitolisant et le placebo est important (0,83; IC à 95 % de 0,69 à 0,99), alors que la différence entre le chlorhydrate de pitolisant et le modafinil est [REDACTED].

Impression clinique globale de la gravité et de la variation de la SDE

Dans les essais HARMONY I et HARMONY Ibis, on observe une amélioration de l'impression clinique globale de la gravité et de la variation (ICG-V) de la SDE chez une proportion plus élevée de patients des groupes du chlorhydrate de pitolisant et du modafinil que du groupe du placebo. Cependant, la variation des scores à l'ICG-V est semblable entre les groupes du chlorhydrate de pitolisant et du modafinil. Dans l'essai HARMONY I, on observe une amélioration des scores à l'ICG-V de la SDE dans le sous-groupe de patients ayant des antécédents de cataplexie, mais cette amélioration est observée chez une plus grande proportion de patients du groupe du modafinil. Dans l'essai HARMONY CTP, la réduction moyenne du score à l'ICG-V pour le chlorhydrate de pitolisant comparativement au placebo est de -0,95 (IC à 95 % de -1,36 à -0,54). Le score moyen à l'ICG-V est de 3,5 (ÉT = 1,1) avec le placebo comparativement à 2,6 (ÉT = 1,1) avec le chlorhydrate de pitolisant. Des résultats semblables sont observés dans la population traitée selon le protocole; la réduction moyenne étant de -0,86 (IC à 95 % de -1,29 à -0,43).

Fréquence et gravité des épisodes de cataplexie

Dans HARMONY I, la moyenne finale d'épisodes de cataplexie complets et partiels (épisodes par jour) est respectivement de 0,68 (ÉT = 1,66), de 0,28 (ÉT = 1,11) et de 0,65 (ÉT = 1,62) dans les groupes du placebo, du chlorhydrate de pitolisant et du modafinil. Dans la population exposée, le RR des taux quotidiens d'épisodes de cataplexie complets et partiels à la fin du traitement pour le chlorhydrate de pitolisant comparativement au placebo est de 0,38 (IC à 95 % de 0,15 à 0,93). Le RR des taux quotidiens d'épisodes de cataplexie complets et partiels à la fin du traitement pour le chlorhydrate de pitolisant comparativement au modafinil est de 0,54 (IC à 95 % de 0,24 à 1,23). Dans l'essai HARMONY Ibis, la moyenne des moindres carrés des taux quotidiens d'épisodes de cataplexie chez les patients ayant présenté un épisode de cataplexie entre le début de l'étude et les sept derniers jours du traitement est de [REDACTED] pour le chlorhydrate de pitolisant comparativement au placebo.

Le critère d'évaluation principal de l'essai HARMONY CTP est la mesure de l'efficacité des anticataplectiques. Les moyennes géométriques du taux hebdomadaire d'épisodes de cataplexie à la fin du traitement diminuent respectivement à 4,51 (IC à 95 % de 2,90 à 7,02) dans le groupe du placebo et à 2,27 (IC à 95 % de 1,51 à 3,41) dans le groupe du chlorhydrate de pitolisant durant la période où la dose est stable. Le ratio des moyennes géométriques durant la période à dose stable est de 0,51 (IC à 95 % de 0,43 à 0,60; P = 0,000 1) pour le chlorhydrate de pitolisant comparativement au placebo. Des résultats semblables sont observés dans la population traitée selon le protocole, avec un ratio de 0,50 (IC à 95 % de 0,34 à 0,74); P < 0,000 1) pour le groupe du chlorhydrate de pitolisant comparativement au groupe du placebo. L'effet du chlorhydrate de pitolisant sur le taux hebdomadaire d'épisodes de cataplexie demeure constant aux doses de 20 mg et de 40 mg. La proportion de patients ayant une fréquence hebdomadaire élevée d'épisodes de cataplexie (> 15) durant la période à dose stable est de 5,6 % des patients du groupe du chlorhydrate de pitolisant et de 17,6 % des patients du groupe du placebo (RC = 0,035; IC à 95 % de 0,003 5 à 0,352). L'effet demeure constant chez les patients sans égard à la prise de médicaments anticataplectiques permis durant l'essai.

Impression clinique globale de la gravité et de la variation de la cataplexie

Dans l'essai HARMONY I, le score final moyen à l'ICG-V est respectivement de 3,4 (ÉT = 1,4), de 2,9 (ÉT = 1,5) et de 3,0 (ÉT = 1,6) dans les groupes du placebo, du chlorhydrate de pitolisant et du modafinil. On observe une amélioration par rapport au départ chez 6 patients (24,0 %) du groupe du placebo, 9 patients (34,6 %) du groupe du chlorhydrate de pitolisant et 8 patients (28,6 %) du groupe du modafinil. Par rapport au départ, 6 patients (24,0 %) du groupe du placebo, 9 patients (34,6 %) du groupe du chlorhydrate de pitolisant et 8 patients (28,6 %) du groupe du modafinil ne rapportent aucune variation. Deux patients (8,0 %) rapportent un score moins bon à l'ICG-V dans le groupe du placebo, alors que c'est le cas d'un patient (3,6 %) dans le groupe du modafinil.

Dans l'essai HARMONY Ibis, on observe une amélioration comparativement au départ chez ■ patients du groupe du placebo, ■ patients du groupe du chlorhydrate de pitolisant et ■ patients du groupe du modafinil. Par rapport au départ, ■ patients du groupe du placebo, ■ patients du groupe du chlorhydrate de pitolisant et ■ patients du groupe du modafinil ne rapportent aucune variation. ■ patients rapportent un score moins bon à l'ICG-V dans le groupe du placebo, alors que c'est le cas de ■ patients dans le groupe du chlorhydrate de pitolisant et de ■ patients dans le groupe du modafinil.

Dans l'essai HARMONY CTP, la réduction moyenne du score à l'ICG-V avec le chlorhydrate de pitolisant comparativement au placebo est de -0,95 (IC à 95 % de -1,36 à -0,54). Le score moyen à l'ICG-V est de 3,5 (1,1) avec le placebo comparativement à 2,6 (1,1) avec le chlorhydrate de pitolisant. Des résultats semblables sont observés dans la population traitée selon le protocole; la réduction moyenne étant de -0,86 (IC à 95 % de -1,29 à -0,43).

Effets néfastes

Dans l'essai HARMONY I, 66,7 % des patients du groupe du placebo, 64,5 % des patients du groupe du chlorhydrate de pitolisant et 69,7 % des patients du groupe du modafinil déclarent des événements indésirables (EI) après l'amorce du traitement. Dans l'essai HARMONY Ibis, environ ■ des patients recevant le chlorhydrate de pitolisant ou le modafinil présentent des EI, alors que c'est le cas de ■ des patients recevant le placebo. Dans l'essai HARMONY CTP, environ 35 % des patients ont présenté un EI. Dans l'essai HARMONY I ■, on observe un pourcentage plus élevé de troubles du système nerveux dans le groupe du chlorhydrate de pitolisant, mais dans l'essai HARMONY CTP, il est plus élevé dans le groupe du placebo.

Dans le groupe du chlorhydrate de pitolisant de l'essai HARMONY I, des EI graves (EIG) de pyélonéphrite et d'hémorroïdes sont rapportés ■. Dans l'essai HARMONY CTP, un EIG est rapporté dans le groupe du chlorhydrate de pitolisant seulement.

Dans l'essai HARMONY I, une patiente du groupe du chlorhydrate de pitolisant a abandonné le traitement en raison d'une grossesse. Un autre patient du groupe du chlorhydrate de pitolisant a temporairement arrêté l'essai, mais l'insu n'a pas été levé et le traitement a donc été repris dans le cadre de l'étude. ■

■ Dans l'essai HARMONY CTP, un patient recevant le chlorhydrate de pitolisant a abandonné le traitement en raison de nausées graves considérées comme un EI apparu au traitement (EIAT). Aucun décès n'est survenu dans les essais cliniques.

Évaluation critique

Tous les essais sont menés en double insu et contrôlés par placebo, et sont de courte durée (phase de traitement de sept ou huit semaines). Tous les essais sont dotés de petites tailles d'échantillons, soit entre 96 et 164 patients, ce qui peut limiter la capacité à détecter des changements importants dans les résultats en matière d'efficacité. La séquence d'attribution du traitement est aléatoire et équilibrée dans tous les essais, et est demeurée dissimulée pour la durée de l'essai. Dans l'essai HARMONY I [REDACTED], on observe des différences entre les groupes pour ce qui est l'usage antérieur de médicaments et de la proportion de patients atteints de cataplexie, ce qui peut laisser croire à des différences quant à la gravité de la maladie. Dans l'essai HARMONY Ibis, [REDACTED] des patients ont des antécédents de cataplexie dans le groupe du chlorhydrate de pitolisant comparativement à [REDACTED] dans le groupe du placebo. Dans l'essai HARMONY I, le pourcentage de patients ayant pris de façon constante au moins 1 médicament dans les 3 mois précédant l'admission à l'essai varie de 70 % (groupe du modafinil) à 85,2 % (groupes du placebo et du chlorhydrate de pitolisant). Les posologies maximales de chlorhydrate de pitolisant sont de 20 mg par jour dans l'essai HARMONY Ibis, alors que dans les essais HARMONY I et HARMONY CTP, elles sont de 40 mg par jour. L'adaptation des doses du médicament à l'étude se faisait à la discrétion des chercheurs, ce qui pourrait influencer sur l'efficacité et possiblement compromettre l'insu des groupes de traitement.

Tous les essais permettent aux patients de poursuivre leur traitement anticataplectique à une dose stable. Les patients prenant des médicaments anticataplectiques représentent 35 % de tous les patients dans l'essai HARMONY I, [REDACTED] de tous les patients dans l'essai HARMONY Ibis, et 10 % de tous les patients dans l'essai HARMONY CTP. Des différences entre les groupes sont observées à la fois dans les essais HARMONY I et HARMONY CTP pour ce qui est de la proportion de patients prenant des médicaments anticataplectiques durant l'essai. Dans l'essai HARMONY I, 33,3 % des patients recevant le placebo comparativement à 40,7 % des patients recevant le chlorhydrate de pitolisant et à 56,7 % des patients recevant le modafinil ont poursuivi leur traitement autorisé durant l'essai. Dans l'essai HARMONY CTP, 16 % des patients recevant le placebo ont poursuivi leur traitement anticataplectique, comparativement à 7 % des patients recevant le pitolisant. Il n'y a pas d'explication claire concernant la divergence dans la prise de médicaments anticataplectiques entre les essais. Les interactions entre le chlorhydrate de pitolisant et les traitements concomitants sont inconnues. Bien que les essais sont menés en double insu, certains patients ayant déjà reçu le modafinil pourraient avoir reconnu le traitement à l'étude.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les essais HARMONY I et HARMONY Ibis, soit la variation à la SDE, est mesuré au moyen de l'ESE validée. L'ESE est un questionnaire subjectif autoadministré, mais il est largement utilisé dans les essais sur la narcolepsie. Le critère d'évaluation principal de l'essai HARMONY CTP est le nombre hebdomadaire d'épisodes de cataplexie inscrits dans le journal du patient. Tous les critères d'évaluation principaux sont évalués au moyen d'outils non validés. Les autres critères d'évaluation secondaires évaluant la SDE ne sont pas validés, comme l'ICG-V et les outils recueillant l'opinion globale du patient. Les résultats au test de maintien de l'état d'éveil et au test d'attention soutenue ont été validés; cependant, les analyses statistiques ne sont pas ajustées pour tenir compte des tests statistiques multiples. Les patients inscrivent des notes dans leur journal quotidiennement et les chercheurs les examinent pour vérifier la tenue dudit journal, ce qui peut avoir faussé les évaluations des résultats par la suite. Le critère d'évaluation principal de l'essai HARMONY CTP est la variation du nombre d'épisodes de cataplexie hebdomadaire, qui était notée au moyen des journaux quotidiens des patients.

Le groupe du placebo a aussi noté une réduction des épisodes de cataplexie. L'usage de traitements concomitants ou l'effet placebo pourraient en être la cause.

Les valeurs manquantes dans tous les essais sont imputées pour l'ESE et les résultats relatifs à la cataplexie. Toute valeur manquante à la fin du traitement est imputée en utilisant la DOR ou la POR. On ne sait pas avec certitude si ces valeurs reflètent la vraie trajectoire des résultats. Des analyses de sensibilité utilisant la population traitée selon le protocole sont fournies, ce qui peut limiter le risque de biais. De plus, pour tous les résultats autres que le critère d'évaluation principal dans tous les essais, aucun ajustement n'est effectué pour tenir compte de la multiplicité, ce qui fait augmenter le risque d'erreur de type I et limite la capacité à tirer des conclusions. Les sous-groupes sont présentés a priori. Aucune conclusion ne peut être tirée des analyses par sous-groupes puisqu'aucun ajustement n'a été fait pour tenir compte de la multiplicité. Ces analyses sont donc considérées comme étant exploratoires.

La marge de non-infériorité (MNI) est calculée à partir des essais historiques sur l'ESE, non précisés, qui établissaient la différence minimale importante à 3. Pour demeurer inférieure à la différence minimale importante et à la proportion de différence entre le placebo et le chlorhydrate de pitolisant, la MNI de 2 a été choisie. De plus, selon le calcul de la taille des échantillons, on suppose que les effets du chlorhydrate de pitolisant et du modafinil sont semblables.

Des modifications au protocole ont été apportées dans tous les essais. Une modification majeure a été apportée à l'essai HARMONY I, soit de passer de l'évaluation de la supériorité du pitolisant par rapport au modafinil à une analyse de non-infériorité. Le changement du type d'analyse ne fausse pas les résultats puisque l'analyse de non-infériorité est présentée adéquatement à la fois pour la population en intention de traiter et la population traitée selon le protocole.

Selon les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen, les caractéristiques de départ des patients admis aux essais sont représentatives des patients atteints de narcolepsie au Canada qui souhaitent avoir une nouvelle option de traitement. L'adaptation de la dose est représentative de ce qui est fait dans la pratique clinique. Les mesures des principaux critères d'évaluation dans les essais sont utilisées par les médecins dans la pratique clinique et permettent de mesurer des résultats importants pour les patients (la SDE et la cataplexie). Les patients pouvaient combiner un médicament traditionnel contre la narcolepsie au médicament à l'étude. Les cliniciens experts notent qu'il est fréquent d'utiliser un traitement combiné dans la pratique clinique; cependant, les interactions entre ces médicaments et le chlorhydrate de pitolisant sont inconnues. À ce sujet, les antidépresseurs tricycliques n'étaient pas permis, bien qu'il s'agisse de médicaments anticataplectiques courants, selon les cliniciens experts. Cela pourrait diminuer la généralisabilité de la population des essais. L'observance du traitement demeure élevée dans tous les essais, soit de plus de 80 %.

Autres données probantes pertinentes

L'essai de prolongation en mode ouvert HARMONY III fournit des données à long terme sur l'innocuité et l'efficacité qui complètent les données probantes des ECR de la revue systématique.

Description des études

L'essai HARMONY III est un essai de prolongation à long terme, en mode ouvert et sans contrôle visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du pitolisant aux doses de 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg par jour dans le traitement de la SDE chez les patients atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie pour une durée de traitement maximale de 5 ans. Des 102 patients admis à l'essai HARMONY III, 86 n'avaient jamais reçu de traitement et ne recevaient pas le pitolisant au moment de l'admission à l'essai, et 16 étaient des patients du programme d'utilisation à titre humanitaire français étant déjà traités par le pitolisant dans les 2 semaines précédant l'essai. Parmi les patients n'ayant jamais été traités, 73 n'avaient jamais été traités par le pitolisant et 13 avaient été traités par le pitolisant dans un essai à simple ou double insu, soit HARMONY I, HARMONY II ou HARMONY Ibis.

Au moment de l'admission à l'essai, les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire pouvaient poursuivre le traitement par le pitolisant à leur dose établie (20 mg ou 40 mg par jour) sans augmentation de la dose. Les patients n'ayant jamais été traités ont suivi un schéma personnalisé d'augmentation de la dose du pitolisant sur 1 mois commençant à 5 mg par jour et augmentant jusqu'à un maximum de 40 mg par jour. Les patients de la France ayant reçu au moins 1 dose de pitolisant et ayant complété la période initiale de 1 an de l'essai HARMONY III pouvaient poursuivre le traitement dans un essai de prolongation pour un maximum de 5 ans.

Au total, 102 patients atteints de narcolepsie provenant de la France (n = 77) et de la Hongrie (n = 25) (8 centres) ont été admis à l'essai de prolongation HARMONY III, le premier patient ayant été admis en juin 2011. Après la période de traitement initiale de 12 mois, 48 patients de la France ont poursuivi le traitement dans l'essai de prolongation de 5 ans. Les patients devaient avoir un score à l'ESE de 12 ou plus pour être admissibles à l'essai de prolongation. L'âge moyen de tous les participants est de 38,0 ans (ÉT = 14,9) et un peu plus de la moitié sont des femmes (55,9 %). Près de 75 % des patients n'ayant jamais été traités et des patients issus du programme d'utilisation à titre humanitaire ont déclaré avoir des antécédents de cataplexie. Les patients de l'essai de prolongation pouvaient prendre un traitement concomitant contre la narcolepsie, notamment des anticataplectiques ou des psychostimulants. Au début de l'étude, 35,3 % de tous les patients prenaient des médicaments concomitants et davantage de patients du programme d'utilisation à titre humanitaire (56,3 %) que de patients n'ayant jamais été traités (31,4 %) en prenaient. Dans l'ensemble, les caractéristiques de départ des patients admis à l'essai HARMONY III concordent avec celles des patients admis aux essais pivots. Les caractéristiques des patients du programme d'utilisation à titre humanitaire ayant poursuivi dans la période de prolongation de 5 ans sont semblables à celles de la population totale de l'essai.

Efficacité

Somnolence, vivacité d'esprit, gravité de la somnolence diurne

Dans l'étude de prolongation HARMONY III, à l'an 1, la variation moyenne par rapport au score initial à l'ESE est de -3,99 (ÉT = 4,56). Cinquante-sept patients (58,2 %) présentent une réponse au traitement, que l'on définit par un score à l'ESE de 10 ou moins ou une variation par rapport au score initial d'au moins 3 points. Chez les patients n'ayant jamais été traités, la variation moyenne par rapport au score initial est de -4,30 (ÉT = 4,47). Quarante-neuf patients (59,8 %) présentent une réponse au traitement. Quant aux patients du programme d'utilisation à titre humanitaire, qui recevaient déjà le pitolisant au moment de l'admission et qui avaient un score initial moyen à l'ESE plus faible, la variation moyenne par rapport au score initial à l'ESE est de -2,38 (ÉT = 4,79). Huit patients (50,0 %) présentent une réponse au traitement.

Concernant les patients prenant un traitement concomitant contre la narcolepsie, la variation moyenne depuis le début de l'étude est respectivement de -3,15 (ÉT = 4,01), de -3,64 (ÉT = 4,55) et de -4,00 (ÉT = 2,35) chez les patients prenant des psychostimulants (n = 26), des anticonvulsifs (n = 14) et à la fois des psychostimulants et des anticonvulsifs (n = 13). Quant aux patients prenant le pitolisant seulement (c.-à-d. aucun traitement concomitant) (n = 45), la variation moyenne depuis le début de l'étude est de -4,67 (ÉT = 5,27). Treize (50,0 %), 8 (57,1 %) et 10 (76,9 %) patients prenant respectivement des psychostimulants, des anticonvulsifs et les deux traitements présentent une réponse au traitement. Vingt-six patients (57,8 %) prenant le pitolisant seulement (c.-à-d. aucun traitement concomitant) répondent au traitement.

La variation par rapport au score initial à l'ESE demeure semblable tout au long du suivi à long terme dans la cohorte française. Chez les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire ayant poursuivi le suivi à long terme, la variation moyenne à l'ESE depuis le début de l'étude est de -4,41 (ÉT = 5,38) à l'an 2 (n = 45), de -4,45 (ÉT = 6,16) à l'an 3 (n = 38), de -4,76 (ÉT = 5,73) à l'an 4 (n = 34) et de -6,07 (ÉT = 7,19) à l'an 5 (n = 14). À l'an 5, la variation moyenne par rapport au début de l'étude est de -8,17 (ÉT = 8,93) chez les patients n'ayant jamais été traités (n = 6) et de -4,50 (ÉT = 5,71) chez les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire (n = 8). Parmi les 14 patients restants à l'an 5, 10 (71,4 %) répondent au traitement, dont 5 (83,3 %) sont des patients n'ayant jamais été traités et 5 (62,5 %) sont des patients du programme d'utilisation à titre humanitaire.

Concernant les patients prenant un traitement concomitant contre la narcolepsie, la variation moyenne du score à l'ESE entre le début de l'étude et l'an 5 est respectivement de -5,67 (ÉT = 6,11), de -6,33 (ÉT = 7,77) et de -5,50 (ÉT = 3,87) chez les patients prenant des psychostimulants (n = 3), des anticonvulsifs (n = 3) et à la fois des psychostimulants et des anticonvulsifs (n = 4). Quant aux patients prenant le pitolisant seulement (c.-à-d. aucun traitement concomitant) (n = 4), la variation moyenne depuis le début de l'étude est de -6,75 (ÉT = 11,95). Tous les patients restants à l'an 5, qu'ils prennent un traitement concomitant ou non, répondent au traitement.

Au total, 71,7 % des 67 patients ayant terminé la période de traitement initiale de 1 an rapportent un score à l'ICG-V de 1 (très grande amélioration) ou de 2 (grande amélioration), 22,4 % rapportent un score de 3 (faible amélioration) et 6 % rapportent un score de 4 (aucun changement). Les trois-quarts (73,1 %) des patients n'ayant jamais été traités et 66,7 % des patients du programme d'utilisation à titre humanitaire présentent au moins une grande amélioration, alors que respectivement 21,2 % et 26,7 % présentent une faible amélioration et que respectivement 5,8 % et 6,7 % ne présentent aucun changement. Parmi les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire ayant poursuivi le suivi à long terme, la proportion ayant rapporté une « grande amélioration » ou une « très grande amélioration » à l'ICG-V par rapport au début de l'étude est de 77,3 % à l'an 2 (n = 44), de 84,2 % à l'an 3 (n = 38), de 73,5 % à l'an 4 (n = 34) et de 64,3 % à l'an 5 (n = 14) du traitement. Après 5 ans de traitement, 83,4 % des patients n'ayant jamais été traités (n = 5) et 50,0 % des patients du programme d'utilisation à titre humanitaire (n = 4) présentent au moins une grande amélioration; 16,7 % des patients n'ayant jamais été traités (n = 1) et 37,5 % des patients du programme d'utilisation à titre humanitaire (n = 3) présentent une faible amélioration; et 12,5 % des patients du programme d'utilisation à titre humanitaire (n = 1) ne présentent aucun changement.

Au total, 75,0 % des patients (75,0 % des patients n'ayant jamais reçu de traitement; et 75,1 % des patients du programme d'utilisation à titre humanitaire) évaluent l'effet du pitolisant

comme étant « modéré » ou « marqué » au test d'opinion globale du patient à 6 éléments après 1 an de traitement. Parmi les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire ayant poursuivi le suivi à long terme, la proportion de patients ayant rapporté un effet « modéré » ou « marqué » du pitolisant au test d'opinion globale du patient à 6 éléments est de 72,8 % à l'an 2 (n = 44), de 84,2 % à l'an 3 (n = 38), de 84,4 % à l'an 4 (n = 32) et de 64,3 % à l'an 5 (n = 14) du traitement. À l'an 5, 83,4 % des patients n'ayant jamais été traités et 50,0 % des patients du programme d'utilisation à titre humanitaire évaluent l'effet du pitolisant comme étant « modéré » ou « marqué ».

Fréquence et gravité des épisodes de cataplexie

À la fin de la période initiale de l'essai de 1 an, parmi les patients ayant rempli un journal de sommeil (n = 44), la variation moyenne des épisodes de cataplexie totaux à partir du début de l'étude est de -0,25 (ÉT = 1,37) chez tous les patients, de -0,25 (ÉT = 1,38) chez les patients n'ayant jamais été traités et de 0,00 (ÉT = non disponible [ND]) chez les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire. La variation moyenne du nombre d'épisodes partiels de cataplexie à partir du début de l'étude est de -0,49 (ÉT = 1,94) chez tous les patients, de -0,49 (ÉT = 1,96) chez les patients n'ayant jamais été traités et de 0,53 (ÉT = ND) chez les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire.

Qualité de vie liée à la santé

Le score moyen à l'échelle visuelle analogique (EVA) de l'EQ pour tous les patients est de 65,5 (ÉT = 16,1) au départ et de 72,4 (ÉT = 16,2) à l'an 1; la variation moyenne étant de 6,8 (ÉT = 15,4) à partir du début de l'étude. Chez les patients n'ayant jamais été traités, le score moyen à l'EVA de l'EQ est de 64,3 (ÉT = 15,9) au départ et de 73,5 (ÉT = 17,5) à l'an 1; la variation moyenne étant de 9,2 (ÉT = 15,4) à partir du début de l'étude. Chez les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire, le score moyen à l'EVA de l'EQ est de 69,6 (ÉT = 16,7) au départ et de 68,8 (ÉT = 11,4) à l'an 1; la variation moyenne étant de -0,8 (ÉT = 12,7) à partir du début de l'étude.

Parmi les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire ayant poursuivi le suivi à long terme, le score moyen à l'EVA de l'EQ est de 70,5 (ÉT = 15,9) à l'an 2 (n = 44), de 69,5 (ÉT = 13,2) à l'an 3 (n = 38), de 72,2 (ÉT = 13,3) à l'an 4 (n = 33) et de 75,0 (ÉT = 12,2) à l'an 5 (n = 14) du traitement. À l'an 5, le score moyen à l'EVA de l'EQ est de 80,5 (ÉT = 12,5) chez les patients n'ayant jamais été traités et de 70,9 (ÉT = 10,9) chez les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire; la variation moyenne étant respectivement de 13,8 (ÉT = 15,5) et de 2,4 (ÉT = 12,5) à partir du début de l'étude.

Crises de sommeil

À la fin de la période initiale de l'essai de 1 an, parmi les patients ayant rempli un journal de sommeil (n = 44), la variation moyenne du nombre quotidien de crises de sommeil à partir du début de l'étude est de -0,37 (ÉT = 1,41) pour tous les patients, de -0,39 (ÉT = 1,42) pour les patients n'ayant jamais été traités et de 0,47 (ÉT = ND) pour les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire. La variation moyenne de la durée des crises de sommeil involontaires diurnes (en minutes) à partir du début de l'étude est de -0,37 (ÉT = 1,41) pour tous les patients, de -0,39 (ÉT = 1,42) pour les patients n'ayant jamais été traités et de 0,47 (ÉT = ND) pour les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire.

Caractéristiques du sommeil nocturne

Parmi les patients ayant rempli un journal de sommeil (n = 44), la variation moyenne du nombre quotidien de réveils nocturnes entre le début de l'étude et la visite à 1 an est de -0,42

(ÉT = 1,18) pour tous les patients, de -0,42 (ÉT = 1,19) pour les patients n'ayant jamais été traités et de -0,14 (ÉT = ND) pour les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire. La variation moyenne de la durée des réveils nocturnes (en heures) entre le début de l'étude et la visite à 1 an est de -0,09 (ÉT = 0,73) pour tous les patients, de -0,10 (ÉT = 0,73) pour les patients n'ayant jamais été traités et de 0,18 (ÉT = ND) pour les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire. La variation moyenne de la durée du sommeil nocturne (en heures) entre le début de l'étude et la visite à 1 an est de -0,10 (ÉT = 1,19) pour tous les patients, de -0,09 (ÉT = 1,21) pour les patients n'ayant jamais été traités et de -0,37 (ÉT = ND) pour les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire.

Nombre d'hallucinations

À la fin de la période initiale de l'essai de 1 an, parmi les patients ayant rempli un journal de sommeil (n = 44), la variation moyenne de la fréquence des hallucinations à partir du début de l'étude est de -0,06 (ÉT = 0,25) pour tous les patients, de -0,06 (ÉT = 0,20) pour les patients n'ayant jamais été traités et de 0,0 (ÉT = ND) pour les patients du programme d'utilisation à titre humanitaire.

Recours à un traitement concomitant

La proportion de patients prenant un traitement concomitant contre la narcolepsie ou la cataplexie passe de 35,3 % au début de l'essai à 52,9 % au fil de la première année après l'admission. Au total, 31,4 % des patients n'ayant jamais été traités et 56,3 % des patients du programme d'utilisation à titre humanitaire prenaient un traitement concomitant au début de l'essai; au fil de la première année après l'admission, 51,2 % des patients n'ayant jamais été traités et 62,5 % des patients du programme d'utilisation à titre humanitaire prenaient un traitement concomitant. Les traitements les plus fréquemment pris au cours de l'essai sont le méthylphénidate (22,5 %), le modafinil (17,6 %) et la venlafaxine (13,7 %). Onze patients (10,8 %) ont pris de l'oxybate de sodium. Dans le sous-groupe de patients du programme d'utilisation à titre humanitaire, la proportion de patients prenant un traitement concomitant permis contre la narcolepsie ou la cataplexie en plus du pitolisant passe de 44,2 % au début de l'essai à 70,1 % au cours de la période de 5 ans. Au total, 70,5 % des patients n'ayant jamais été traités et 68,8 % des patients du programme d'utilisation à titre humanitaire prenaient un traitement concomitant pendant la période de 5 ans. Les traitements les plus fréquemment pris sont le méthylphénidate (31,2 %), le modafinil (29,9 %), la venlafaxine (19,5 %) et l'oxybate de sodium (16,9 %).

Innocuité

Toutes les combinaisons de médicaments contre la narcolepsie ou la cataplexie sont bien tolérées, à l'exception d'une fréquence plus élevée d'insomnie dans le sous-groupe de patients prenant un traitement concomitant par le modafinil (55 %; n = 5) de l'essai de prolongation dans le sous-ensemble de patients du programme d'utilisation à titre humanitaire.

Durant la période de traitement initiale de 1 an, 58 patients (56,9 %) ont rapporté 168 EIAT, les plus courants étaient les céphalées (11,8 %), l'insomnie (8,8 %), le gain de poids (7,8 %), l'anxiété (6,9 %), la dépression (4,9 %) et la nausée (4,9 %). Dans le sous-ensemble de patients du programme d'utilisation à titre humanitaire, au fil de la période de 5 ans, 72,7 % des patients rapportent 296 EIAT, les plus courants étant les céphalées (19,5 %), le gain de poids (18,2 %), la nausée (11,7 %), l'anxiété (11,7 %), l'insomnie (11,7 %) et la dépression (11,7 %).

Au total, 16 patients rapportent des EIG dans la période de 5 ans dans le sous-ensemble de patients du programme d'utilisation à titre humanitaire, les plus courants étant la dépression

(3,9 %) et la grossesse (3,9 %). Tous les EIG sont considérés comme étant indépendants du médicament à l'étude, à l'exception d'un avortement spontané chez une patiente ayant arrêté le médicament et abandonné l'essai de façon permanente. Un décès est rapporté dans l'essai de prolongation après la période initiale de 1 an. Selon le rapport de l'essai clinique, le décès n'est pas lié au médicament à l'étude.

Dans l'ensemble des patients, le score moyen à l'inventaire abrégé de dépression de Beck à 13 items (BDI-SF-13) est de 4,1 (ÉT =3,5) au départ et de 3,8 (ÉT = 4,1) à la visite à 1 an. Le score moyen au BDI-SF-13 dans le sous-ensemble de patients du programme d'utilisation à titre humanitaire à la visite à 5 ans est de 2,4 (ÉT =2,8) (n = 12). À chaque point temporel, pas plus d'un patient n'a présenté de dépression majeure.

Évaluation critique

L'étude de prolongation à long terme a permis d'examiner l'efficacité et les effets néfastes du pitolisant sur une période allant jusqu'à cinq ans. L'absence de comparateur actif limite la possibilité de tirer des conclusions sur les liens de cause à effet. Une autre limite est le mode ouvert de l'étude et la levée de l'insu concernant le médicament à l'étude dans la phase de prolongation, ce qui peut fausser la déclaration des critères d'évaluation. Comme il n'y a pas de calcul de la taille de l'échantillon ni de test statistique pour la variation par rapport au début de l'étude, il est difficile de détecter un effet thérapeutique cliniquement important. Tous les critères d'évaluation de l'essai HARMONY III sont subjectifs; par conséquent, il est possible que les résultats en matière d'efficacité et les effets néfastes connus soient surestimés. Les conclusions présentent un risque élevé de confusion en raison de l'utilisation de traitements concomitants et de l'absence d'ajustement pour tenir compte des variables de confusion. Aucune des valeurs de P n'a été ajustée pour tenir compte de la multiplicité et ces dernières doivent donc servir à générer des hypothèses seulement.

Les analyses par sous-groupes sont descriptives et souvent limitées à quelques patients, ce qui réduit la probabilité de détecter un effet réel. L'interprétation des résultats rapportés par les patients est aussi limitée par la grande quantité de données manquantes en raison de l'attrition. Plus du tiers des patients ont abandonné l'étude de prolongation dans la première année, principalement en raison d'EI ou du manque d'efficacité perçue. Cette attrition peut avoir mené à une population de patients qui sont plus tolérants au pitolisant, puisque ceux qui ne répondent pas au traitement sont moins susceptibles de poursuivre l'étude de prolongation. La plus grande tolérance des patients au pitolisant peut aussi mener à des estimations faussées de l'efficacité et des EI, soit à une plus grande efficacité et à un plus petit nombre d'EI déclarés. Comme les patients pouvaient avoir recours à des psychostimulants ou à des anticataplectiques concomitants tout au long de l'étude de prolongation, le risque que des effets secondaires additionnels non attribuables au pitolisant seul soient observés est accru. De plus, pour ce qui est de la période d'un an, la DOR est utilisée pour les patients n'ayant pas de valeurs finales pour le critère d'évaluation principal de l'efficacité (l'ESE), ce qui pourrait fausser les résultats sur l'efficacité puisque ces valeurs ne sont pas nécessairement représentatives de la vraie trajectoire de ce critère.

Validité externe

En ce qui concerne la validité externe, bien qu'aucun patient du Canada n'ait été admis à l'essai de prolongation, les caractéristiques des patients admis aux essais sont représentatives des patients atteints de narcolepsie au Canada, selon les cliniciens experts consultés. Les doses de pitolisant administrées concordent avec celles attendues dans la pratique clinique.

Données probantes économiques

Tableau 1 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Arbre décisionnel durant la période de l'essai suivi d'un modèle de Markov
Population cible	Patient adulte atteint de narcolepsie, évalué dans 2 sous-groupes : <ul style="list-style-type: none"> • SDE sans cataplexie • SDE avec cataplexie
Traitement	Chlorhydrate de pitolisant
Prix indiqué	Chlorhydrate de pitolisant : 5 mg, 16,63 \$ le comprimé; 20 mg, 16,63 \$ le comprimé
Cout du traitement	Le cout annuel du pitolisant varie de 6 074 \$ à 12 147 \$.
Comparateurs	SDE sans cataplexie : <ul style="list-style-type: none"> • traitements de référence (comprenant un ensemble pondéré de comparateurs dont le modafinil, le chlorhydrate de méthylphénidate, le sulfate de dexamphétamine et le dimésylate de lisdexamfétamine) • aucun traitement SDE avec cataplexie : <ul style="list-style-type: none"> • traitements de référence de la cataplexie (comprenant un ensemble pondéré de comparateurs dont les médicaments anticataplectiques hors indication [c.-à-d. l'imipramine, la désipramine, la clomipramine, la fluoxétine et la venlafaxine] combinés au modafinil, au chlorhydrate de méthylphénidate, au sulfate de dexamphétamine et au dimésylate de lisdexamfétamine individuellement) • aucun traitement
Perspective	Payeur de soins de santé canadien financé par les fonds publics
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (70 ans)
Principales sources de données	L'efficacité clinique est modélisée au moyen de données probantes issues des essais HARMONY I, HARMONY CTP, HARMONY Ibis et HARMONY III.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité clinique du pitolisant comparativement aux traitements de référence chez les patients présentant une SDE avec ou sans cataplexie est hautement incertaine. Il n'y a pas de données cliniques disponibles comparant le pitolisant à tous les traitements de référence pertinents; les seuls renseignements disponibles comparent le pitolisant au modafinil et à l'absence de traitement. D'après l'examen clinique de l'ACMTS, les essais pivots montrent que le pitolisant n'est pas non inférieur au modafinil pour ce qui est de l'amélioration de la SDE, et en raison de limites méthodologiques, les données probantes pour le sous-groupe atteint de cataplexie sont incertaines. • Le traitement de référence est modélisé de façon inadéquate sous la forme d'un ensemble pondéré de comparateurs plutôt que d'interventions individuelles. Les taux d'événements indésirables et d'abandon du traitement propres à chaque traitement sont également exclus du modèle. Le rapport cout/efficacité du pitolisant comparativement à chaque traitement de référence, ou à chaque combinaison, dans le traitement de la SDE avec ou sans cataplexie est inconnu. Étant donné que diverses options de traitement contre la SDE avec ou sans cataplexie sont disponibles, la pertinence d'utiliser une absence de traitement à titre de comparateur est limitée et son inclusion dans le scénario de référence du promoteur peut influencer sur l'interprétabilité des résultats.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> Le modèle soumis fondé sur la réponse et la non-réponse évaluées au moyen de la SDE ou du score à l'ICG-V omet des éléments clés du paradigme de traitement (p. ex. la réponse partielle et l'ordre d'administration probable des traitements) et des éléments de la maladie qui peuvent influencer sur la qualité de vie liée à la santé des patients et les coûts.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> À la lumière des principales limites des données cliniques disponibles, les effets cliniques comparatifs du pitolisant et des traitements de référence sur la SDE avec ou sans cataplexie sont hautement incertains. Dans sa réanalyse, l'ACMTS suppose qu'il n'y aurait pas de différence dans l'effet du traitement (c.-à-d. pas de différence relativement aux AVAQ totales) et compare les coûts du pitolisant et de ses comparateurs afin de mettre en lumière les différences dans les coûts des médicaments. L'ACMTS note que cette hypothèse est possiblement conservatrice puisqu'il n'y a pas de données probantes qui soutiennent que le pitolisant n'est pas inférieur aux traitements de référence dans le traitement de la SDE avec ou sans cataplexie. Le coût annuel du pitolisant (12 147 \$ pour les doses les plus courantes de 10 mg ou 40 mg par jour administrées dans les essais, nécessitant 2 comprimés) est plus élevé que celui de tous les traitements de référence, qui varie de 81 \$ à 2 677 \$ pour la SDE sans cataplexie et de 114 \$ à 3 241 \$ pour la SDE avec cataplexie. Il n'y a pas de données cliniques pour justifier le prix plus élevé du pitolisant dans l'un ou l'autre des sous-groupes. Pour la SDE sans cataplexie, une réduction du prix d'au moins 97 % à 99 % est nécessaire pour que le prix soumis du pitolisant soit équivalent à celui du stimulant générique le moins coûteux (le chlorhydrate de méthylphénidate) aux doses inférieures et supérieures recommandées, respectivement. Pour la SDE avec cataplexie, une réduction du prix d'au moins 96 % à 99 % est nécessaire pour que le prix soumis du pitolisant soit équivalent à celui de la combinaison d'un stimulant générique et d'un anticataplectique la moins coûteuse (le chlorhydrate de méthylphénidate et la venlafaxine) aux doses inférieures et supérieures recommandées, respectivement.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ICG-V = Impression clinique globale de la gravité et de la variation; SDE = somnolence diurne excessive

Impact budgétaire

L'ACMTS soulève plusieurs limites dans l'analyse du promoteur : la pénétration du marché prévue pour le pitolisant est probablement sous-estimée, la proportion de patients atteints de narcolepsie recevant un traitement est probablement sous-estimée, et les critères d'abandon du pitolisant ne sont pas clairs et pourraient influencer sur les estimations de l'impact budgétaire. Dans sa réanalyse, l'ACMTS augmente les parts de marché du pitolisant et la proportion de patients atteints de narcolepsie recevant un traitement. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, l'impact budgétaire attendu du remboursement du pitolisant dans le traitement de la SDE chez l'adulte atteint de narcolepsie avec ou sans cataplexie est de 1 790 647 \$ la première année, de 4 297 152 \$ la deuxième année et de 6 946 649 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire triennal total de 13 034 448 \$. Cette estimation est très différente de celle du promoteur. Selon l'ACMTS, l'impact budgétaire du pitolisant dépend des parts de marché et des changements à la proportion supposée de patients atteints de narcolepsie recevant un traitement.

Demande de reconsidération

Le promoteur a présenté une demande de reconsidération de la recommandation provisoire sur le chlorhydrate de pitolisant dans le traitement de la SDE ou de la cataplexie chez l'adulte atteint de narcolepsie. Dans sa demande, le promoteur souligne les enjeux suivants :

- l'évaluation par le CCEM des besoins non comblés;
- la conclusion du CCEM selon laquelle l'efficacité comparative du chlorhydrate de pitolisant dans le traitement de la SDE ou de la cataplexie demeure inconnue, et le médicament n'offre pas d'avantage additionnel par rapport aux traitements de référence;
- la conclusion selon laquelle les données probantes sont insuffisantes pour déterminer si le chlorhydrate de pitolisant répond aux besoins ciblés par les patients;
- le fait que le CCEM n'est pas en mesure de déterminer avec certitude que les patients atteints à la fois de SDE et de cataplexie peuvent obtenir un soulagement complet des symptômes par le chlorhydrate de pitolisant en monothérapie;
- le fait que les limites de l'étude soulevées par le CCEM (petites tailles des échantillons et courtes durées des essais) réduisent la certitude des résultats;
- les conclusions dans le rapport d'examen clinique de l'ACMTS selon lesquelles les principaux critères d'évaluation dans les essais HARMONY sont évalués au moyen d'outils non validés, de même que les conclusions de l'ACMTS selon lesquelles les interactions entre les traitements concomitants et le chlorhydrate de pitolisant sont inconnues, et les données probantes pour le sous-groupe atteint de cataplexie sont incertaines;
- le fait que, selon le promoteur, la recommandation ne concorde pas avec les commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité a tenu compte des renseignements suivants :

- la rétroaction du promoteur;
- les renseignements présentés dans la demande initiale concernant les enjeux ciblés par le promoteur;
- la rétroaction fournie par deux cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de la narcolepsie;
- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments publics;
- la rétroaction de deux groupes de cliniciens : le centre du sommeil de l'Hôpital d'Ottawa et la Sleep Disorders Clinic de Hamilton, et le programme de formation en médecine du sommeil de l'Université McMaster;
- la rétroaction d'un groupe de patients : Wake Up Narcolepsy.

Toute la rétroaction reçue en réponse à l'ébauche de recommandation de la part des groupes de patients et de cliniciens et des régimes publics d'assurance médicaments est accessible sur le site Web de l'ACMTS.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Date de la réunion (premier examen) : Le 23 juin 2022

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunskey et Bob Gagné, et M^{me} Heather Neville.

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 23 novembre 2022

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunskey, et Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.