

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Lemborexant (Dayvigo)

Indication : Dans le traitement de l'insomnie d'endormissement ou de maintien du sommeil.

Promoteur : Eisai

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 du 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 Dayvigo?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Dayvigo dans le traitement de l'insomnie d'endormissement ou de maintien du sommeil.

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

- D'après deux essais cliniques, comparativement au placebo, Dayvigo améliore le temps d'endormissement, réduit la durée d'éveil après l'endormissement initial, et augmente la proportion de temps de sommeil par rapport au temps total passé au lit lors d'examen du sommeil.
- On ne sait pas si l'effet de Dayvigo est suffisant pour entraîner une amélioration d'importance clinique aux critères d'évaluation du sommeil mesurés à l'aide d'un journal de sommeil tenu par les patients.
- Si l'on se fie aux données probantes examinées, il n'est pas certain que Dayvigo offre un bénéfice clinique appréciable par rapport aux autres traitements utilisés contre l'insomnie. On ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour conclure que Dayvigo répond au besoin exprimé par les patients d'un traitement ayant une efficacité de longue durée et offrant un sommeil restaurateur sans interruption, une réduction du stress et de l'anxiété, une amélioration de la productivité, une amélioration des relations et un nombre réduit d'effets secondaires par rapport aux autres traitements contre l'insomnie. Il reste aussi à savoir si les patients recevant Dayvigo seront en mesure de maîtriser leurs problèmes de sommeil sans devenir dépendants au médicament.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'insomnie?

L'insomnie est un trouble du sommeil caractérisé par une difficulté d'endormissement ou de maintien du sommeil, ou par un sommeil de mauvaise qualité, pouvant entraîner une fatigue diurne et une altération du fonctionnement quotidien. Elle peut être diagnostiquée en tant que trouble isolé ou symptôme associé à d'autres affections médicales. On estime qu'elle touche entre 12 % et 24 % des Canadiens.

Besoins non comblés en contexte d'insomnie

En contexte d'insomnie, il est nécessaire de pouvoir disposer de traitements ayant une efficacité de longue durée et offrant un sommeil restaurateur sans interruption, une réduction du stress et de l'anxiété, une amélioration de la productivité et des relations, mais aussi de traitements surs ayant un nombre réduit d'effets secondaires et permettant de maîtriser l'insomnie sans entraîner de dépendance au médicament.

Combien coûte Dayvigo?

Le traitement par Dayvigo devrait coûter environ 555 \$ annuellement par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS ne recommande pas le remboursement du lemborexant (LEM) dans le traitement de l'insomnie d'endormissement ou de maintien du sommeil.

Justification

Bien que deux essais cliniques randomisés de phase III (SUNRISE 1, N = 1 006 et SUNRISE 2, N = 971), menés à double insu chez des adultes atteints d'insomnie montrent que le traitement par le LEM entraîne des améliorations statistiquement significatives des mesures de l'initiation, du maintien et de l'efficacité du sommeil par rapport à un placebo (PBO), l'importance clinique de l'effet du traitement sur plusieurs critères d'évaluation est incertaine en raison de la variabilité des résultats, des données manquantes, de l'absence d'ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples, de l'absence de différence minimale d'importance clinique (DMIC) estimée ou de la non-atteinte de la DMIC. Selon l'essai SUNRISE 1, le LEM offre un bénéfice clinique chez les adultes atteints d'insomnie par rapport au PBO, d'après les mesures objectives de l'initiation, du maintien et de l'efficacité du sommeil après 30 jours. Les résultats montrent cependant une certaine variabilité tenant aux écarts types (ÉT) importants associés aux variations moyennes par rapport aux valeurs de départ et ainsi qu'aux larges intervalles de confiance (IC) associés aux différences entre les traitements selon la moyenne des moindres carrés (MMC). Selon l'essai SUNRISE 1, le LEM procure un bénéfice quant à la durée d'éveil après l'endormissement en seconde moitié de nuit (WASO2H) par rapport au zolpidem (ZOL) à libération prolongée, mais on ne peut conclure à l'importance clinique de ce résultat, car il n'y a pas de DMIC ou de seuil d'importance clinique établis. Dans l'essai SUNRISE 2, le critère d'évaluation primaire et les principaux critères d'évaluation secondaires correspondent à des mesures subjectives consignées dans un journal de sommeil par les patients après 6 mois de traitement, et seul un petit nombre de ces critères ont atteint les seuils d'importance clinique établis. Bien que le ZOL à libération prolongée soit utilisé à titre de comparateur actif dans l'essai SUNRISE 1, il n'existe pas de données probantes directes comparant l'efficacité et l'innocuité du LEM à celles d'autres médicaments couramment utilisés dans le traitement de l'insomnie au Canada. Il existe des données probantes indirectes, mais elles comportent de nombreuses limites qui empêchent de tirer des conclusions définitives. À la lumière de ces données probantes (directes et indirectes), le CCEM ne peut présenter de conclusions quant au profil d'efficacité ou d'innocuité du LEM comparativement à celui d'autres médicaments.

Bien que les patients attendent des nouveaux traitements de l'insomnie qu'ils aient une efficacité de longue durée et moins d'effets secondaires, qu'ils entraînent un sommeil restaurateur sans interruption, une réduction du stress et de l'anxiété, ainsi qu'une amélioration de la productivité et des relations, on ne peut conclure définitivement que le LEM répond à ces besoins. On ignore également s'il répond à la préoccupation des patients de pouvoir maîtriser leurs problèmes de sommeil sans devenir dépendants aux traitements pharmacologiques de l'insomnie.

Points de discussion

- Le promoteur a présenté une demande de reconsidération de la recommandation initiale provisoire qui préconisait de ne pas rembourser le LEM dans le traitement de l'insomnie d'endormissement ou de l'insomnie de maintien du sommeil. Le CCEM s'est penché sur chacune des questions soulevées par le promoteur dans sa demande de reconsidération.
- Il est difficile de savoir si le LEM répond aux besoins d'importance exprimés par les patients de pouvoir avoir un sommeil restaurateur sans interruption, des options de traitement plus efficaces, ayant moins d'effets secondaires et une efficacité de longue durée. On ne peut tirer de conclusions à savoir si le traitement par le LEM améliore les résultats rapportés par les patients (par exemple, les items 4 à 7 de l'Index de sévérité de l'insomnie [*Insomnia Severity Index*, ISI], les scores à l'échelle d'évaluation de l'intensité de la fatigue [*Fatigue Severity Scale*, FSS], aux questionnaires EQ-5D-3L et PGI-Insomnia (*Patient Global Impression* [PGI-I]) en raison du manque d'ajustement tenant compte des multiples comparaisons et de l'absence de DMIC établie dans le cas de l'insomnie. Les commentaires des groupes de cliniciens à propos de la recommandation initiale provisoire indiquent que les DMIC et les seuils d'importance clinique ne sont pas clairement définis dans ce domaine pathologique, car de nombreux médicaments au Canada sont utilisés hors des indications autorisées et qu'il existe peu ou pas de données probantes à l'appui de leur efficacité ou de leur innocuité. Lors de la réunion de reconsidération, le clinicien expert a précisé que les données des essais cliniques pouvaient ne pas rendre compte de la perception du patient quant à l'efficacité du LEM ni de son expérience de l'insomnie, à cause du caractère subjectif de ce trouble du sommeil. Le CCEM reconnaît qu'il s'agit là d'une limite des données probantes, mais ne peut formuler de conclusions quant à l'importance clinique de ces résultats. Également en raison des limites des données probantes indirectes, il n'est pas certain que le LEM est plus efficace ou présente moins d'effets secondaires que d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'insomnie au Canada.
- Il est difficile de comparer le LEM et les médicaments couramment utilisés au Canada dans le traitement de l'insomnie compte tenu de l'incertitude des données probantes indirectes tenant aux limites des métaanalyses en réseau (MR) soumises par le promoteur ou publiées (p. ex. risque de biais dans les études individuelles, hétérogénéité dans les comparaisons par paires, biais de publication présumé, imprécisions des estimations des effets) et aux différences entre les MR quant aux conclusions concernant certaines comparaisons de résultats. Après examen des nouvelles données probantes indirectes présentées par le promoteur dans sa demande de reconsidération, le CCEM a déterminé qu'elles ne permettaient pas de tirer de conclusions sur les bénéfices cliniques du LEM par rapport aux options thérapeutiques actuellement offertes, étant donné la similitude des limites méthodologiques entre cette MR et les deux MR précédemment examinées par le Comité et l'imprécision des résultats.
- Les patients mentionnent vouloir des traitements contre l'insomnie qui entraînent moins de stress et d'anxiété, et qui améliorent la productivité et les relations avec les membres de la famille et les collègues. On ignore toutefois si le LEM exerce un effet bénéfique sur ces résultats, car ils n'ont pas été évalués dans les essais SUNRISE 1 et SUNRISE 2.
- Le CCEM se penche sur la pertinence du ZOL dans la pratique clinique canadienne et sa comparabilité avec la zopiclone. Le ZOL, ayant servi de comparateur actif dans l'essai SUNRISE 1, n'est pas couramment prescrit au Canada et la préparation à libération prolongée utilisée dans l'essai n'est pas commercialisée au Canada. Dans leur rétroaction sur la recommandation initiale provisoire, les groupes de cliniciens ont indiqué que

l'absence de comparaison directe entre ces deux médicaments n'avait pas une importance cruciale étant donné qu'ils appartiennent à la même classe pharmacologique et ont un mode d'action commun. Le CCEM conclut toutefois que leurs profils pharmacocinétiques ne sont pas identiques et qu'il est difficile de les comparer compte tenu du manque de données probantes.

- Les principales préoccupations associées au traitement pharmacologique de l'insomnie sont la somnolence et le risque de chutes. Dans les essais SUNRISE 1 et SUNRISE 2, les taux de somnolence sont plus élevés avec le LEM qu'avec les comparateurs, les chutes sont rares, mais les effets sur la stabilité posturale sont entachés d'incertitude. Dans les essais cliniques, le profil d'innocuité du LEM pourrait ne pas refléter celui observé dans la pratique clinique où l'on utilise le médicament de façon prolongée. Même si des données probantes indirectes indiquent que le LEM est associé à une réduction du risque de chutes par rapport à d'autres médicaments, les résultats sont trop imprécis (larges IC) pour tirer des conclusions. Les préoccupations concernent également la dépendance aux médicaments utilisés dans le traitement de l'insomnie. En effet, pendant la période de suivi de 2 semaines des essais SUNRISE 1 et SUNRISE 2, on observe une insomnie de rebond chez 9 % des patients ayant reçu du LEM à 5 mg (LEM5) et chez 25 % de ceux ayant reçu du LEM à 10 mg (LEM10). Les taux d'insomnie de rebond et de symptômes de sevrage ou de dépendance sont plus faibles avec le LEM qu'avec le ZOL dans l'essai SUNRISE 1; toutefois, il manque des données et les différences entre les groupes n'ont pas été soumises à une analyse statistique.
- Au cours de la réunion de reconsidération, le CCEM a discuté des données sur l'efficacité du LEM et noté que les essais SUNRISE 1 et SUNRISE 2 ont inclus une population sélectionnée comprenant uniquement des patients respectant les protocoles d'étude, la tenue des journaux de sommeil et les restrictions en matière d'alcool et de caféine, et ont exclu de nombreux patients pendant la phase de sélection précédant la randomisation. Or, l'insomnie peut précéder, accompagner ou suivre d'autres affections. Les essais SUNRISE 1 et SUNRISE 2 ont exclu les patients ayant un indice d'apnées-hypopnées (IAH) égal ou supérieur à 10 (adultes de 18 à 64 ans dans l'essai SUNRISE 2), ou supérieur à 15 (tous les patients de l'essai SUNRISE 1 et ceux de plus de 64 ans dans l'essai SUNRISE 2), ou encore ceux ayant un score supérieur à 15 à l'inventaire d'anxiété de Beck ou supérieur à 19 à la version II de l'inventaire de dépression de Beck. Par conséquent, les patients atteints d'apnée du sommeil, d'anxiété ou de dépression d'intensité modérée ou grave n'auraient pas été admis aux essais SUNRISE. En outre, les patients ayant des antécédents de dépendance à un médicament, à une substance ou à l'alcool ou des troubles liés à la consommation de substances ont également été exclus des essais. Les effets thérapeutiques observés dans une population sélectionnée comme celle des essais pourraient donc être plus importants que dans la population vue en pratique clinique. La généralisabilité des résultats des essais à des groupes de patients qui en ont été exclus est également incertaine.
- Au cours de la réunion de reconsidération, le CCEM s'est penché sur les commentaires des groupes de défense des intérêts de patients et des groupes de cliniciens soulignant le besoin de traitement plus efficaces et plus sûrs que les traitements existants de l'insomnie ou les traitements non pharmacologiques. Selon les groupes de cliniciens et le clinicien expert, d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'insomnie sont associés à d'importants effets indésirables, et le LEM a un profil d'innocuité favorable. Le CCEM constate le manque de traitements pharmacologiques sûrs contre l'insomnie, mais n'est pas certain que le LEM est plus sûr que les autres traitements en dehors des conditions des essais. En effet, le LEM a été administré pendant 30 jours dans l'essai SUNRISE 1 et

pendant un maximum de 12 mois dans l'essai SUNRISE 2; par conséquent, les données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme se limitent à cette période. Par ailleurs, l'innocuité observée dans les essais cliniques n'est pas toujours généralisable à la pratique réelle. Les données fournies dans le rapport périodique de pharmacovigilance (RPPV) et incluses dans la demande de reconsidération du promoteur comportent des limites (p. ex., elles sont agrégées et concernent également des personnes non atteintes d'insomnie). Compte tenu de l'incertitude associée aux données probantes disponibles, le CCEM ne peut définitivement conclure que le LEM est plus sûr que d'autres médicaments.

Contexte

Le trouble de l'insomnie est le trouble du sommeil le plus courant, que la 5^e édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-5) décrit comme une insatisfaction liée à la quantité de sommeil ou à sa qualité, une difficulté d'endormissement ou de maintien du sommeil, qui sont associées à une altération du fonctionnement diurne. Les critères du DSM-5 comprennent une perturbation du sommeil survenant au moins 3 nuits par semaine pendant au moins 3 mois. Au Canada, la prévalence de l'insomnie est estimée entre 12 % et 24 % et son incidence, entre 3,8 % et 7,3 % par année. L'insomnie peut être diagnostiquée en tant que trouble isolé ou symptôme associé à de nombreuses autres affections médicales et a été étroitement liée à une réduction de l'espérance de vie et à une augmentation des coûts économiques en raison de la perte de productivité, des accidents du travail et d'automobile et d'une plus grande utilisation des soins de santé. Selon les lignes directrices de pratique clinique de l'Association médicale de l'Alberta, l'insomnie peut être traitée et prise en charge par des médecins de premier recours ou des spécialistes. Des options de traitement non pharmacologiques telles que des conseils sur l'hygiène du sommeil et la thérapie cognitivocomportementale de l'insomnie (TCC-I) sont recommandées en première intention. Les traitements pharmacologiques comprennent les agonistes des récepteurs des benzodiazépines, les antagonistes des récepteurs des orexines, les antagonistes des récepteurs de l'histamine et les agonistes des récepteurs de la mélatonine. Les médicaments ayant un effet sédatif employés hors des indications autorisées ne sont généralement pas recommandés en première intention en raison du manque de données probantes quant à leur efficacité et à leur innocuité dans cette population. Les hypnotiques sont déconseillés dans le cadre d'un usage prolongé, car les études ayant conduit à leur autorisation de mise en marché ne les ont évalués que sur une courte durée. Les hypnotiques ne sont pas recommandés comme option de traitement de première intention.

Le LEM est un antagoniste des récepteurs des orexines A et B, qui est indiqué dans le traitement de l'insomnie caractérisée par des difficultés d'endormissement ou de maintien du sommeil. La dose recommandée est de 5 mg administrés en une prise unique au coucher et peut être augmentée à la dose maximale recommandée de 10 mg selon la réponse clinique et la tolérabilité. Le LEM est administré par voie orale quelques minutes avant le coucher et au moins 7 heures avant l'heure prévue du réveil.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- l'examen de deux essais cliniques randomisés (ECR) menés chez des adultes atteints d'insomnie;
- les observations de patients recueillies par trois groupes de défense des intérêts des patients : la Société pour les troubles de l'humeur du Canada (STHC), Migraine Canada et Menopause Chicks;
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'insomnie;
- les commentaires de deux groupes de cliniciens : le Canadian Consortium of Sleep and Sleep Interested Physicians (CCSSP) et le Conseil consultatif national;
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur;
- les renseignements soumis dans le cadre de la demande de reconsidération (décrits plus loin).

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

L'ACMTS a reçu les commentaires de trois groupes de défense des intérêts des patients : la STHC, Migraine Canada et Menopause Chicks. Les trois groupes ont réalisé des sondages et des entrevues auprès de patients et d'aidants afin d'étayer leurs observations. Les répondants des trois groupes indiquent que les problèmes de sommeil ont des répercussions importantes sur leur qualité de vie, leur niveau d'énergie, leur fonction cognitive, leur humeur le jour suivant et leurs activités diurnes. La plupart déclarent avoir essayé divers traitements (p. ex., benzodiazépines, médicaments apparentés aux benzodiazépines) et bon nombre font part de leur insatisfaction et indiquent avoir interrompu leur traitement à cause d'effets secondaires comme la sédation le lendemain de la prise du médicament et les troubles cognitifs, mais aussi la crainte de présenter un trouble lié à l'usage de substances. Les résultats ayant de l'importance pour les patients et les aidants sont les suivants : sommeil restaurateur sans interruption, meilleur accès au traitement, options de traitement plus efficaces, efficacité de longue durée, nombre réduit d'effets secondaires, réduction du stress et de l'anxiété, et amélioration de la productivité et des relations. Trois répondants de la STHC avaient déjà été traités par le LEM, auquel ils avaient eu accès par l'entremise d'un régime d'assurance médicaments privé. Ils précisent que le LEM leur a permis de maîtriser leurs problèmes de sommeil sans entraîner de dépendance ou d'effets secondaires graves, de léthargie et de somnolence le lendemain matin.

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Le clinicien expert consulté par l'ACMTS aux fins du présent examen mentionne que les objectifs actuels du traitement sont d'améliorer l'endormissement, le maintien du sommeil

et l'insomnie matinale afin de favoriser un sommeil restaurateur. La TCC-I est préconisée en première intention, mais pour bon nombre de patients, elle n'est pas accessible ou l'est difficilement, ou son efficacité est limitée. La pharmacothérapie est alors souvent utilisée en complément ou à la place de la TCC-I. Lorsqu'un médicament est pris pendant de longues périodes, la réponse à celui-ci peut diminuer ou disparaître. L'arrêt d'un médicament peut alors s'avérer difficile si le patient y devient tolérant en raison du risque d'insomnie de rebond. À cette préoccupation s'ajoutent les changements cognitifs et comportementaux le lendemain de la prise du médicament, car ils peuvent provoquer des chutes et exposent les patients à d'autres dangers, en particulier lorsqu'ils sont plus âgés.

Le LEM peut être utilisé comme traitement pharmacologique de première intention de l'insomnie et il faudrait déterminer comment optimiser la transition entre les médicaments actuellement offerts (p. ex., les médicaments apparentés aux benzodiazépines) et le LEM. Le LEM peut convenir à la plupart des personnes atteintes d'insomnie, à l'exception des femmes enceintes ou qui allaitent, ou des personnes atteintes de narcolepsie. Dans la pratique, on pose aux patients des questions générales sur leur sommeil plutôt que de prendre des mesures en clinique, une approche qui n'a pas tendance à varier d'un médecin à l'autre. Peu de cliniques effectuent des études du sommeil dans les cas d'insomnie (à moins que l'on soupçonne la présence d'un autre trouble du sommeil) parce que les ressources sont limitées partout au Canada.

L'insomnie chronique ne disparaît généralement pas et a tendance à s'aggraver avec l'âge ou la ménopause, ou à la suite d'événements stressants. Il arrive qu'un patient souhaite arrêter de prendre des médicaments et qu'il puisse avoir accès à l'aide fournie par des outils supplémentaires de gestion du sommeil tels que la TCC-I. Lors de la déprescription d'un médicament, il faut surveiller la réapparition des symptômes ou la survenue d'une insomnie de rebond. En règle générale, le traitement de l'insomnie est pris en charge par les médecins de famille ou les psychiatres.

Groupe de cliniciens

L'ACMTS a reçu les commentaires de deux groupes de cliniciens du CCSSP et du Conseil consultatif national. Leurs observations sont semblables à celles présentées par le clinicien expert consulté par l'ACMTS.

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 suivants sont considérés comme pouvant avoir une incidence majeure sur la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'ACMTS pour le LEM :

- amorce du traitement;
- poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement;
- cessation du traitement;
- prescription;
- généralisabilité des populations des essais aux populations plus vastes des provinces et territoires;
- prestation de soins;
- aspects systémiques et économiques.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

La revue systématique des études sur le LEM comprend deux ECR de phase III menés à double insu, SUNRISE 1 et SUNRISE 2.

L'essai SUNRISE 1 (N = 1 006) évalue l'innocuité et l'efficacité du LEM5 et du LEM10 pendant 30 jours chez des femmes de 55 ans ou plus et des hommes de 65 ans ou plus, atteints d'insomnie selon le DSM-5. Les interventions de comparaison comprennent le ZOL à libération prolongée à 6,25 mg et des PBO d'apparence semblable aux deux composés actifs. Le critère d'évaluation principal est la latence avant le sommeil persistant (LASP) et les principaux critères d'évaluation secondaires sont la durée d'éveil après l'endormissement (WASO), le WASO2H et l'efficacité du sommeil, mesurés par polysomnographie (PSG). Parmi les autres critères d'évaluation secondaires et exploratoires importants aux fins de l'examen de l'ACMTS figurent les résultats rapportés par les patients, comme les scores aux questionnaires EQ-5D-3L, ISI, FSS et PGI-I et au questionnaire sur la qualité du sommeil. Dans cet essai, l'âge moyen des patients est de 63,9 ans (écart type [ÉT] = 6,81 ans) et 86,4 % sont des femmes. Au début de l'essai, la LASP moyenne est d'environ 45 minutes, le WASO moyen, d'environ 114 minutes, le WASO2H moyen, de 77 minutes, et l'efficacité de sommeil moyenne, de 68 %.

L'essai SUNRISE 2 (N = 971) évalue l'innocuité et l'efficacité du LEM5 et du LEM10 à plus long terme, soit pendant une durée maximale de 12 mois, chez des adultes de 18 ans ou plus atteints d'insomnie, selon le DSM-5. Cet essai comporte deux phases de six mois. Dans la première phase, les patients sont répartis au hasard dans deux groupes de traitement par le LEM (LEM5 et LEM10) et un groupe PBO, et dans la seconde phase, les patients du groupe PBO sont de nouveau répartis au hasard dans deux groupes de traitement actif (c.-à-d. LEM5 ou LEM10) pendant la durée restante de l'essai. Le critère d'évaluation primaire est la latence d'endormissement subjective (LES) et les principaux critères d'évaluation secondaires sont le WASO subjectif (sWASO) et l'efficacité subjective du sommeil consignés dans le journal de sommeil. Les autres critères d'évaluation secondaires et exploratoires importants aux fins de l'examen de l'ACMTS sont les mêmes résultats rapportés par les patients que dans l'essai SUNRISE 1. Dans cet essai, l'âge moyen des patients est de 54,5 ans (ÉT = 13,80 ans) et 68,2 % sont des femmes. Au début de l'essai, la LES moyenne est d'environ 64 minutes, le sWASO moyen, de 134 minutes, et l'efficacité de sommeil subjective, de 62 %.

Efficacité

Les deux études utilisent une méthode de hiérarchisation des analyses statistiques. Dans l'essai SUNRISE 1, les résultats ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples sont la LASP, l'efficacité du sommeil, le WASO et le WASO2H, et dans l'essai SUNRISE 2, il s'agit de la LES, de l'efficacité subjective du sommeil et du sWASO.

Qualité de vie liée à la santé et gravité des symptômes

Le clinicien expert met en avant l'importance des résultats rapportés par les patients tels que les questionnaires EQ-5D-3L, ISI, FSS, PGI-I et le questionnaire sur la qualité du sommeil. Dans l'essai SUNRISE 1, les scores au questionnaire EQ-5D-3L mesurés avec l'échelle visuelle analogique (EVA) donnent une différence entre les traitements selon la moyenne des moindres carrés (MMC) de 2,53 (IC à 95 % de 0,69 à 4,38) avec le LEM10 et de 0,52 (IC à

95 % de -1,32 à 2,37) avec le LEM5, comparativement au PBO. Dans l'essai SUNRISE 2, cette différence est de 1,04 (IC à 95 % de -1,36 à 3,43) avec le LEM10 et de -0,96 (IC à 95 % de -3,31 à 1,39) avec le LEM5. Les résultats rapportés par les patients au moyen des différents questionnaires constituent d'autres critères d'évaluation secondaires ou exploratoires et ne sont pas soumis à des ajustements visant à tenir compte des comparaisons multiples. Il est donc impossible de tirer des conclusions définitives de ces résultats.

Latence d'endormissement : LASP et LES

Dans l'essai SUNRISE 1, le rapport de la moyenne géométrique des moindres carrés entre le traitement par le LEM et le PBO pour la LASP est de 0,72 (IC à 95 % de 0,63 à 0,83; P < 0,0001) avec le LEM10 et de 0,77 (IC à 95 % de 0,67 à 0,89; P = 0,0003) avec le LEM5.

Dans l'essai SUNRISE 2, ce rapport est de 0,70 (IC à 95 % de 0,61 à 0,81; P < 0,0001) avec le LEM10 et de 0,73 (IC à 95 % de 0,64 à 0,84; P < 0,0001) avec le LEM5.

Réveil après l'endormissement (maintien du sommeil) : WASO, WASO2H et sWASO

Dans l'essai SUNRISE 1, la différence entre le traitement par le LEM et le PBO selon la MMC pour le WASO est de -25,35 minutes (IC à 95 % de -31,36 à -19,34 minutes; P < 0,0001) avec le LEM10 et de -23,96 minutes (IC à 95 % de -29,98 à -17,95 minutes; P < 0,0001) avec le LEM5. Pour le WASO2H, la différence entre le traitement par le LEM et le ZOL est de -8,00 minutes (IC à 95 % de -12,53 à -3,47 minutes; P = 0,0005) avec le LEM10 et de -6,65 minutes (IC à 95 % de -11,15 à -2,15 minutes; P = 0,0038) avec le LEM5.

Dans l'essai SUNRISE 2, la différence entre le traitement par le LEM et le PBO selon la MMC est de -12,67 minutes (IC à 95 % de -22,38 à -2,96 minutes; P = 0,0105) avec le LEM10 et de -17,47 minutes (IC à 95 % de -27,31 à -7,64 minutes; P = 0,0005) avec le LEM5.

Efficacité du sommeil : efficacité et efficacité subjective

Dans l'essai SUNRISE 1, la différence entre le traitement par le LEM et le PBO selon la MMC est de 8,03 % (IC à 95 % de 6,57 à 9,49 %; P < 0,0001) avec le LEM10 et de 7,07 % (IC à 95 % de 5,61 à 8,54 %; P < 0,0001) avec le LEM5.

Dans l'essai SUNRISE 2, la différence entre le traitement par le LEM et le PBO selon la MMC est de 4,67 % (IC à 95 % de 2,37 à 6,96 %; P < 0,0001) avec le LEM10 et de 4,55 % (IC à 95 % de 2,24 à 6,86 %; P = 0,0001) avec le LEM5.

Innocuité

Évènements indésirables

Dans l'essai SUNRISE 1, on rapporte un effet indésirable apparu au traitement (EIAT) chez environ un tiers de patients, et les taux sont relativement semblables dans tous les groupes : 82 patients (30,6 %) avec le LEM10, 74 (27,8 %) avec le LEM5, 93 (35,4 %) avec le ZOL et 53 (25,4 %) avec le PBO. Dans l'essai SUNRISE 2, on signale un EIAT chez plus de la moitié des patients et les taux sont semblables dans tous les groupes : 187 patients (59,6 %) avec le LEM10, 192 (61,1 %) avec le LEM5 et 200 (62,7 %) avec le PBO. Dans les deux essais, les évènements les plus courants sont les céphalées, la somnolence et la rhinopharyngite.

Évènements indésirables graves

Les effets indésirables graves (EIG) sont rares dans les deux essais. Dans l'essai SUNRISE 1, on signale au moins 1 EIG chez 2 patients (0,8 %) du groupe du LEM5 et 4 patients (1,5 %) du groupe du ZOL. On ne rapporte aucun EIG dans les groupes du LEM10 ou du PBO. Dans

l'essai SUNRISE 2, on signale au moins 1 EIG chez 9 patients (2,9 %) du groupe du LEM10, 7 patients (2,2 %) du groupe du LEM5 et 5 patients (1,6 %) du groupe du PBO. Aucun EIG ne s'est produit chez plus de 1 patient par groupe de traitement.

Abandons de traitement pour cause d'effets indésirables

En général, on note peu d'abandons de traitement pour cause d'EI dans les deux essais. Dans l'essai SUNRISE 1, ces abandons concernent 3 patients (1,1 %) dans le groupe du LEM10, 2 patients (0,8 %) dans le groupe du LEM5, 7 patients (2,7 %) dans le groupe du ZOL et 2 patients (1,0 %) dans le groupe du PBO. Aucun événement ne s'est produit chez plus de 1 patient dans chaque groupe de traitement. Dans l'essai SUNRISE 2, les abandons concernent 26 patients (8,3 %) dans le groupe du LEM10, 13 patients (4,1 %) dans le groupe du LEM5 et 12 patients (3,8 %) dans le groupe du PBO. Les céphalées, la somnolence, les cauchemars et les palpitations sont survenus chez plus de 1 patient dans un groupe.

Mortalité

Aucun décès n'est survenu dans les essais cliniques SUNRISE 1 et SUNRISE 2.

Effets néfastes notables

Dans les deux essais, les taux de somnolence sont numériquement plus élevés chez les patients ayant reçu le LEM10 que chez ceux ayant reçu le LEM5 (7,1 % contre 4,1 % dans l'essai SUNRISE 1 et 13,1 % contre 8,6 % dans l'essai SUNRISE 2) et sont supérieurs à ceux observés avec le ZOL (1,5 %) ou le PBO (1,9 %) dans l'essai SUNRISE 1 ou avec le PBO (1,6 %) dans l'essai SUNRISE 2.

Les chutes sont rares dans les essais SUNRISE 1 (1,5 % dans le groupe du LEM5 et 0 % dans les autres groupes) et SUNRISE 2 (1,6 % dans les groupes du LEM10 et du LEM5 et 3,1 % dans le groupe du PBO).

Dans l'essai SUNRISE 1, on signale un accident d'automobile chez 1 patient ayant reçu le ZOL et aucun dans les autres groupes de traitement. Dans l'essai SUNRISE 2, on rapporte 1 cas dans les groupes du LEM10 et du PBO et aucun dans le groupe du LEM5.

Les signalements d'hallucinations sont rares dans les deux essais. Dans l'essai SUNRISE 1, on note 1 cas d'hallucination tactile avec le LEM10 (0 avec tous les autres traitements). Dans l'essai SUNRISE 2, on signale 3 cas d'hallucination hypnagogique (2 avec le LEM10 et 1 avec le LEM5) et 1 cas d'hallucination hypnopompique avec le LEM10. On ne rapporte aucun cas dans le groupe du PBO.

On ne signale aucune surdose intentionnelle dans l'essai SUNRISE 1, mais 2 cas avec le LEM5, 1 cas avec le PBO et 0 cas avec le LEM10 dans l'essai SUNRISE 2.

Aucun incident de conduite avec facultés affaiblies ou d'accident du travail n'est rapporté dans l'un ou l'autre des essais.

L'instabilité posturale est évaluée dans l'essai SUNRISE 1. Aux jours 2 et 3, la différence entre le traitement par le LEM et le PBO selon la MMC est de 2,91 unités (IC à 95 % de -0,28 à 6,10 unités) avec le LEM10 et de 2,49 unités (IC à 95 % de -0,70 unité à 5,67 unités) avec le LEM5. La différence selon la MMC entre le LEM10 et le ZOL est de -4,29 unités (IC à 95 % de -7,32 unités à -1,26 unité) et de -4,71 unités (IC à 95 % de -7,73 unités à -1,70 unité) entre le LEM5 et le ZOL. Aux jours 30 et 31, la différence entre le traitement par le LEM et le PBO selon la MMC est de -0,58 unité (IC à 95 % de -3,68 unités à 2,53 unités) avec le LEM10 et

de -0,71 unité (IC à 95 % de -3,80 unités à 2,38 unités) avec le LEM5. Cette différence est de -2,57 unités (IC à 95 % de -5,53 unités à 0,39 unité) entre le LEM10 et le ZOL et de -2,70 unités (IC à 95 % de -5,64 unités à 0,23 unité) entre le LEM5 et le ZOL. Aucun ajustement visant à tenir compte des multiples comparaisons n'a été effectué; les résultats sont donc incertains.

Dans l'essai SUNRISE 1, le déficit de l'attention a été évalué en mesurant le degré d'attention et le maintien de l'attention à l'aide de la *Cognitive Performance Assessment Battery*, une batterie de tests d'évaluation du rendement cognitif. Aux jours 2 et 3 et aux jours 30 et 31, la variation moyenne du degré d'attention par rapport au départ est une diminution avec le PBO et une augmentation avec le LEM10, le LEM5 et le ZOL. En ce qui concerne le maintien de l'attention, on observe une augmentation avec le LEM5 et une diminution avec le LEM10, le PBO et le ZOL aux jours 2 et 3, et une diminution avec tous les traitements et le PBO aux jours 30 et 31. Toutefois, aucune conclusion définitive ne peut être tirée pour ce résultat compte tenu de l'absence d'ajustement visant à tenir compte des comparaisons multiples.

Dans l'essai SUNRISE 1, les différences dans les signalements d'insomnie de rebond entre les groupes de traitement pendant la période de suivi n'ont pas fait l'objet d'analyses statistiques. La fréquence de l'insomnie de rebond semble comparable entre le LEM10 et le LEM5 d'après les mesures de la LES (17 % à 21 % durant les 7 premières nuits de suivi et de 22 % à 24 % durant les 7 dernières nuits de suivi) et les proportions sont numériquement plus élevées avec le ZOL et le PBO (23 % à 27 % durant les 7 premières nuits et 23 % à 27 % durant les 7 dernières nuits). Les résultats mesurant le sWASO sont semblables avec le LEM10 et le LEM5 (16 % à 19 % durant les 7 premières nuits et 18 % à 19 % durant les 7 dernières nuits) ainsi qu'avec le ZOL et le PBO (15 % à 22 % durant les 7 premières nuits et 18 % durant les 7 dernières nuits). Globalement, les taux d'insomnie de rebond sont plus faibles dans l'essai SUNRISE 2 et similaires entre le LEM10 et le LEM5 d'après les mesures de la LES (11 % à 12 % durant les 7 premières nuits et 9 % à 12 % pour les 7 dernières nuits) et du sWASO (12 % à 14 % durant la première et les 7 dernières nuits).

La fréquence des symptômes de sevrage est similaire avec le LEM10 (10,0 %), le LEM5 (11,6 %), le ZOL (14,7 %) et le PBO (14,1 %) dans l'essai SUNRISE 1, et avec le LEM10 (16,8 %) et le LEM5 (20,7 %) dans l'essai SUNRISE 2.

Dans les deux essais, on signale des idées suicidaires chez tout au plus 3 patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement à n'importe quel moment de l'évaluation effectuée après le début de l'essai.

Évaluation critique

Les essais SUNRISE 1 et SUNRISE 2 semblent avoir recours à des méthodes appropriées pour ce qui est de l'administration à l'insu de l'intervention assignée et de la randomisation stratifiée, et possèdent la puissance adéquate pour analyser les critères d'évaluation primaire et secondaires. Le critère d'évaluation primaire et les principaux critères secondaires des deux essais sont ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples, et l'erreur de type I est prise en compte. Tous les critères correspondent à des mesures objectives par PSG (essai SUNRISE 1) ou à des mesures subjectives consignées dans un journal de sommeil (essai SUNRISE 2). Le promoteur souligne l'importance de recueillir des résultats objectifs pour évaluer l'effet physiologique du médicament ainsi que des résultats subjectifs pour mesurer la perception du patient concernant l'effet du médicament. Selon le clinicien expert, il n'est pas toujours possible d'interpréter de manière efficace ou cohérente des résultats obtenus par PSG et des résultats subjectifs ou rapportés par le patient en les comparant

directement, leur pertinence en tant qu'indicateur d'efficacité est donc discutable. En outre, l'insomnie étant un trouble subjectif, les résultats rapportés par les patients et les perceptions de changements touchant le sommeil peuvent s'avérer plus appropriés pour évaluer l'effet du traitement. Les mesures subjectives sont associées à un risque de biais impossible à mesurer et donc à une incertitude quant à la signification des résultats. Dans l'essai SUNRISE 1, les résultats des mesures objectives et subjectives de l'effet du traitement vont dans le même sens, ce qui permet d'établir la certitude des résultats. Les plus forts taux d'abandons de traitement dans le groupe du LEM10 par rapport au groupe du LEM5 peuvent biaiser les résultats, bien que l'ampleur et le sens du biais soient inconnus. Dans chacun des essais, il manque des données pour tous les critères évalués lors des visites effectuées après le début des essais, notamment pour l'évaluation à long terme dans l'essai SUNRISE 2, ce qui empêche d'établir des conclusions solides. Les analyses par sous-groupes prédéfinies selon l'âge sont considérées comme exploratoires, peuvent ne pas avoir la puissance nécessaire pour détecter une différence entre les traitements, ne font pas l'objet d'ajustements pour tenir compte des comparaisons multiples, et présentent une variabilité quant aux changements survenus par rapport au début des essais (caractérisée par de larges IC et intervalles interquartiles). Pour ce qui est des analyses portant sur les répondants, l'essai SUNRISE 1 n'a pas la puissance suffisante pour détecter une différence entre les traitements et aucun des essais ne procède à des ajustements pour tenir compte des comparaisons multiples. En raison de ces limites, il est impossible de tirer des conclusions à partir des résultats des analyses par sous-groupes ou de celles portant sur les répondants.

De façon générale, le clinicien expert consulté par l'ACMTS à l'occasion du présent examen confirme que les populations recrutées lors des essais SUNRISE 1 et SUNRISE 2 correspondent aux patients se présentant dans les cliniques canadiennes, et que les résultats de ces essais sont généralisables, dans certaines limites. On remarque qu'une proportion importante de la population des essais a été écartée avant la randomisation, de sorte que la population des essais pourrait ne pas représenter adéquatement la population plus large de personnes atteintes d'insomnie au Canada qui seraient autrement admissibles à un traitement par le LEM. Dans l'essai SUNRISE 1, l'admissibilité a été limitée aux femmes de 55 ans ou plus et aux hommes de 65 ans ou plus, et selon le clinicien expert, les résultats ne seraient généralisables qu'aux patients correspondant à ces données démographiques. Les essais SUNRISE 1 et SUNRISE 2 ont également exclu un certain nombre d'affections concomitantes (p. ex., d'après les scores à l'inventaire d'anxiété de Beck ou à la version II de l'inventaire de dépression de Beck) et utilisé des seuils d'IAH ayant pu conduire à l'admission de personnes atteintes d'insomnie liée à une apnée du sommeil légère plutôt que d'insomnie psychophysiologique. On ignore également dans quelle mesure il est possible d'appliquer les résultats des essais aux patients présentant une affection concomitante visée par les critères d'exclusion ou un score d'IAH différent. Les modifications de doses n'étaient pas autorisées durant les essais alors que dans la monographie approuvée par Santé Canada, la dose de LEM recommandée est de 5 mg, et peut être augmentée à 10 mg selon la réponse clinique et la tolérabilité. Le comparateur actif utilisé dans l'essai SUNRISE 1 est le ZOL et d'après les discussions avec le clinicien expert ainsi qu'un représentant des régimes d'assurance médicaments publics canadiens, ce médicament n'est pas remboursé par tous les régimes publics et est moins couramment utilisé dans le traitement de l'insomnie. Il n'est donc pas certain qu'il représente le comparateur le plus approprié dans le contexte canadien. Tout au long des deux essais, les patients devaient tenir un journal de sommeil, ce qui n'est pas toujours le cas dans la pratique clinique; ainsi, le fait d'éliminer les patients ne pouvant pas se conformer à l'obligation de remplir un journal de sommeil quotidien conduit à l'exclusion de candidats au traitement par le LEM. La plupart des résultats mentionnés par les groupes de

patients dans les commentaires transmis à l'ACMTS concordent avec ceux liés à l'efficacité et aux effets néfastes rapportés dans les essais, bien que les données probantes relatives à l'utilisation du LEM chez des patients atteints d'affections concomitantes ou en combinaison avec d'autres médicaments soient lacunaires.

Comparaisons indirectes

Description des études

Les études examinées dans le cadre du présent examen sont une MR de comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise par le promoteur et une MR publiée. La première MR analyse une revue systématique portant sur 11 études et compare l'efficacité et l'innocuité du LEM et de médicaments pertinents inscrits sur les listes des régimes d'assurance médicaments publics canadiens (p. ex. zopiclone, témazépam, triazolam, flurazépam et nitrazépam) dans le traitement de l'insomnie à l'aide de critères cliniques objectifs (évalués par PSG) ou subjectifs (rapportés par le patient). Ces critères comprennent la LASP, le WASO, l'efficacité du sommeil et le temps de sommeil total (TST), évalués de manière objective et subjective. La CTI analyse également les effets néfastes liés à l'utilisation du LEM, notamment les abandons de traitement, la somnolence, les vertiges, les céphalées, ainsi que le risque de chutes dans le cadre d'une analyse à postériori. La seconde MR est une analyse comparative publiée visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du LEM et d'autres traitements de l'insomnie à l'aide d'une revue systématique de la documentation. La stratégie de recherche utilisée dans le cadre de la CTI cible des ECR évaluant des médicaments utilisés dans le traitement de l'insomnie primaire chez l'adulte (qui ne sont pas tous remboursés au Canada). Quant à la MR de McElroy et collaborateurs, elle examine le LEM, le suvorexant, les benzodiazépines, les médicaments apparentés aux benzodiazépines (c.-à-d. zolpidem, eszopiclone, zaleplon, zopiclone), la trazodone et le rameltéon. De ces médicaments, seuls le zolpidem, la zopiclone, l'eszopiclone, la trazodone, le triazolam et le témazépam peuvent être comparés à l'aide des données probantes de la MR et présentent un intérêt aux fins de l'examen de l'ACMTS.

Efficacité

À la lumière des données probantes indirectes examinées dans les MR, le LEM5 est supérieur au triazolam et au PBO, mais ne semble pas différent du LEM10 en ce qui concerne la LASP. Si l'on prend le LEM5 comme traitement de référence, la LASP est plus longue dans le groupe du PBO (différence moyenne de -19,1 minutes; IC à 95 % de -3,20 minutes à -35,0 minutes, une valeur négative indiquant une amélioration en faveur du LEM5). Le LEM5 est associé à une réduction de la LASP par rapport au triazolam à 0,5 mg (différence moyenne de -34,1 minutes; IC à 95 % de -5,47 minutes à -62,8 minutes). Les résultats obtenus avec le LEM10 sont comparables. Dans la seconde MR, on observe une réduction de la LASP avec le LEM, comparativement au PBO (-18,6 minutes; intervalle de crédibilité [ICr] à 95 % de -29,0 minutes à -10,9 minutes), au ZOL à libération prolongée (-13,4 minutes; ICr à 95 % de -24,4 minutes à -4,9 minutes) et au triazolam (-23,2 minutes; ICr à 95 % de -38,8 minutes à -9,6 minutes).

Les données probantes portant sur l'évaluation du WASO par PSG font état de la supériorité du LEM5 et du LEM10 par rapport au PBO, mais ne sont pas suffisamment précises pour détecter une différence par rapport au triazolam à 0,5 mg. La seconde MR indique que le LEM entraîne une réduction moyenne du WASO de 21,3 minutes (ICr à 95 % de -29,6 minutes à -10,1 minutes) par rapport au PBO et de 19,6 minutes (ICr à 95 % de -31,9 minutes à

-0,3 minute) par rapport au ZOL à libération immédiate, établissant sa supériorité dans les deux cas.

La MR compare également les mesures objectives de l'efficacité du sommeil entre le LEM5, le LEM10, le flurazépam à 30 mg et le triazolam à 0,5 mg. Les différences moyennes observées sont de 7,62 % (IC à 95 % de 5,93 à 9,31 %) entre le LEM5 et le PBO, de 8,80 % (IC à 95 % de 10,5 à 7,06 %) entre le LEM10 et le PBO (une valeur plus élevée indiquant une amélioration en faveur du LEM), de 9,62 % (IC à 95 % de 14,3 à 4,92 %) entre le LEM5 et le triazolam, et de 10,8 % (IC à 95 % de 15,5 à 6,09 %) entre le LEM10 et le triazolam. Quant aux comparaisons du LEM5 et du LEM10 par rapport au flurazépam, les estimations de l'effet des traitements ne sont pas assez précises pour en tirer des conclusions.

Les données sur le TST ne sont disponibles que pour le LEM5, le LEM10 et le PBO. La MR fournit des estimations imprécises ne permettant pas de détecter de différence d'effet entre le LEM5 et le LEM10 (-4,65 minutes; IC à 95 % de -2,45 minutes à 11,8 minutes). Elle montre cependant que, par rapport au PBO, le LEM5 entraîne une amélioration du TST de 34,8 minutes (IC à 95 % de 27,4 minutes à 42,4 minutes), et le LEM10, de 39,5 minutes (IC à 95 % de 32,1 minutes à 46,9 minutes).

Selon la seconde MR, le LEM se révèle supérieur au PBO pour tous les critères d'évaluation, mais non supérieur à l'eszopiclone pour ce qui est de la qualité subjective du sommeil (différence moyenne de -0,6; IC à 95 % de -0,9 à -0,2). Aucune différence d'effet ne ressort des données probantes pour les autres comparaisons.

Innocuité

Les données probantes issues de la CTI indiquent que le LEM10 est associé à un risque accru d'arrêt du médicament par rapport au LEM5 (rapport de cotes [RC] = 1,99; IC à 95 % de 1,06 à 3,74) et au PBO, mais pas par rapport aux autres comparateurs. Le risque d'abandon est moins élevé avec le PBO qu'avec le LEM10 (RC = 0,48; IC à 95 % de 0,25 à 0,91). Pour toutes les autres comparaisons avec le LEM10, les estimations des effets sont trop imprécises pour tirer des conclusions.

Si l'on examine le critère d'évaluation de la somnolence, le LEM5 entraîne un risque accru de somnolence par rapport au PBO (RC = 0,25; IC à 95 % de 0,12 à 0,52), au triazolam à 0,25 mg (RC = 0,31; IC à 95 % de 0,14 à 0,69) et à la zopiclone. Le LEM10 entraîne également un risque accru de somnolence par rapport au PBO, au triazolam à 0,25 mg et à la zopiclone à 7,5 mg. Pour les autres comparaisons (c.-à-d. LEM5 et LEM10 par rapport au flurazépam, au témazépam et au triazolam à 0,125 mg), les estimations des effets sont trop imprécises pour détecter une différence.

Pour ce qui est des vertiges, l'imprécision des estimations ne permet pas de tirer de conclusions sur l'effet du LEM5 ou du LEM10 par rapport au PBO, au flurazépam, au triazolam ou à la zopiclone.

En ce qui concerne les céphalées, les résultats sont également trop imprécis pour détecter une différence de risque entre le LEM5 ou le LEM10 et chacun des autres comparateurs.

Dans une autre analyse à postériori (CTI réalisée par Bucher) d'études signalant des chutes, on ne détecte pas de différences entre le LEM5, servant de traitement de référence, et le triazolam, le flurazépam, le lorazépam, la trazodone, les benzodiazépines et les médicaments apparentés aux benzodiazépines en raison de la forte imprécision des résultats. On observe

cependant un risque de chutes plus élevé avec le triazolam, le flurazépam et le lorazépam comparativement au LEM10. Lorsque l'on compare tous les médicaments de la classe des benzodiazépines et la trazodone au LEM10, le risque est plus élevé avec les anciens médicaments. Même si ces résultats indiquent que le LEM10 diminue le risque de chutes par rapport à d'autres médicaments, les résultats sont associés à de larges IC et trop imprécis pour tirer des conclusions.

La seconde MR examinée dans le présent rapport de l'ACMTS ne montre pas d'augmentation ou de diminution du risque de survenue d'EIG entre le LEM et les comparateurs pertinents, principalement en raison des larges IC. De même, on n'observe aucune différence de probabilité d'abandons de traitement en raison d'EI ou de risque de chutes. Le LEM est associé à un risque plus faible de vertiges par rapport au ZOL à libération immédiate ou prolongée et à l'eszopiclone. Il augmente cependant le risque de somnolence par rapport au PBO, au zolpidem et à l'eszopiclone.

Évaluation critique

Les résultats des deux MR sont entachés d'incertitude en raison du risque de biais associé aux études individuelles (c.-à-d. manque de clarté concernant la randomisation, insu de l'attribution des traitements, déséquilibres présents au départ), de l'hétérogénéité des comparaisons par paires et du biais possible de publication. Dans les deux MR, la plupart des estimations des effets sont imprécises, car elles sont assorties de larges IC, pouvant faire varier de manière appréciable le seuil à partir duquel on observe un effet bénéfique ou néfaste. Les données des MR sont incomplètes et les disparités entre les études incluses soulèvent des préoccupations qui pourraient avoir une incidence sur la plausibilité de l'hypothèse de transitivité. Dans l'ensemble, il est possible de procéder à des extrapolations entre les populations des études individuelles incluses dans le réseau et la population canadienne de patients si l'on exclut les affections concomitantes.

Autres données probantes pertinentes

Description des études

L'étude 312 est un essai pilote de phase IIIb, ouvert et multicentrique (N = 53) évaluant la transition du ZOL au LEM dans le traitement de l'insomnie chez des adultes recevant du ZOL en monothérapie et ayant accepté de le remplacer par du LEM.

Efficacité

Dans l'ensemble, 81,1 % des patients ont réussi à passer au LEM à la fin de la période d'ajustement posologique de 2 semaines et ont commencé la phase de prolongation. La dose de LEM a été augmentée de 5 mg à 10 mg chez 15 patients (48,4 %), et diminuée de 10 mg à 5 mg chez 5 patients (22,7 %) à la fin de cette période.

À la fin de la période d'ajustement posologique, les patients dans les groupes du LEM5 et du LEM10 ont indiqué que le LEM avait eu un effet positif sur le sommeil, le temps d'endormissement et le TST. Une grande proportion a estimé que l'effet du médicament était « trop faible ». Dans l'ensemble de la population de l'essai, la variation moyenne du score total à l'ISI était de -4,6 (ÉT = 6,26) et celle du score de qualité de sommeil, de -0,19 (ÉT = 0,92).

Dans l'ensemble de la population, au début de l'essai, le score moyen d'efficacité du sommeil était de 79,03 % (ÉT = 85,4 %), le WASO moyen était de 80,90 minutes (ÉT = 33,23 minutes) et le TST moyen, de 403,44 minutes (ÉT = 62,07 minutes). À la fin de la période d'ajustement

posologique, le score moyen d'efficacité du sommeil était de 80,17 % (ÉT = 8,49 %), le WASO moyen de 83,92 minutes (ÉT = 35,44 minutes) et le TST moyen, de 412,11 minutes (ÉT = 60,17 minutes).

Innocuité

Des 53 patients inscrits à l'étude principale, 20 (37,7 %) ont éprouvé au moins 1 EIAT (5 patients dans le groupe du LEM5 et 15 dans le groupe du LEM10). Les EIAT les plus courants sont les rêves étranges (7,5 %) et la somnolence (7,5 %). Dans l'ensemble de la population de l'essai, il y a eu 13 % d'abandons du traitement en raison d'un EI. Aucun décès ni EIG menant à l'arrêt des médicaments à l'étude n'a été signalé.

Évaluation critique

L'étude 312 comporte plusieurs limites, dont le devis ouvert, la petite taille d'échantillon, la courte durée, l'absence d'analyse statistique formelle, le caractère subjectif des critères d'évaluation secondaires, un taux d'échec à la sélection de 50 % et le choix du ZOL comme traitement précédent la transition (par rapport à d'autres traitements pouvant s'avérer plus pertinents pour la pratique clinique canadienne). Ces limites empêchent de tirer des conclusions et de généraliser les résultats de cette étude à la population de patients vivant au Canada atteints d'insomnie.

Données probantes économiques

Tableau 1 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle d'arbre de décision
Population cible	Patients atteints d'insomnie d'endormissement ou de maintien du sommeil
Traitement	Lemborexant
Schéma posologique	5 mg à 10 mg une fois par jour, selon la réponse clinique et la tolérabilité
Prix indiqué	Lemborexant à 5 mg et à 10 mg : 1,5198 \$ le comprimé
Cout du traitement	Le cout annuel du traitement par le lemborexant est de 555 \$ par patient.
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazépines (flurazépam, lorazépam, nitrazépam, triazolam, témazépam) • Un médicament apparenté aux benzodiazépines (zopiclone) • Un antidépresseur (trazodone) • Un antipsychotique (quétiapine) • Absence de traitement
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critère d'évaluation	AVAQ
Horizon temporel	6 mois

Aspect	Description
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> • Essais SUNRISE 1 et SUNRISE 2 pour l'efficacité clinique du lemborexant et de l'absence de traitement; MR soumise par le promoteur pour la comparaison de l'efficacité entre le LEM et des comparateurs actifs • Analyses documentaires, hypothèses des cliniciens experts et comparaisons indirectes pour l'innocuité (c.-à-d. les chutes, les accidents d'automobile et du travail)
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Le promoteur ne tient pas compte des comparateurs considérés comme pertinents dans la pratique clinique canadienne par le clinicien expert consulté par l'ACMTS, à savoir la doxépine et la mirtazapine. Il est donc impossible d'établir le rapport cout/efficacité du lemborexant par rapport à ces comparateurs manquants. • Les effets cliniques comparatifs du lemborexant (c'est-à-dire la réponse mesurée par la LES) et d'autres comparateurs actifs sont très incertains. La demande du promoteur ne comporte pas de données probantes comparatives indirectes avec le flurazépam, le lorazépam, le nitrazépam, la zopiclone, la trazodone et la quétiapine, et les données probantes portant sur le triazolam et le témazépam sont incertaines. Par conséquent, aucune conclusion ferme ne peut être tirée quant à l'efficacité comparative mesurée par la LES. • Il n'existe pas de données probantes permettant de modéliser les effets du traitement de l'insomnie sur le risque d'accidents d'automobile et du travail. Pour estimer le risque d'accidents d'automobile associé à chacun des comparateurs actifs (RC de 2,20), le promoteur se fonde sur l'hypothèse selon laquelle ce risque est identique entre une personne en état d'ébriété et une personne atteinte d'insomnie. Or, il est improbable que cette estimation du risque d'accidents d'automobile et du travail associé aux traitements de l'insomnie soit valide. • Les effets des traitements de l'insomnie sur le risque de chutes sont très incertains, en raison de l'absence de données probantes directes et de l'imprécision des estimations indirectes. • Le promoteur attribue une valeur de désutilité aux répercussions de l'insomnie réfractaire au traitement, mais également à celles des traitements de l'insomnie, notamment la somnolence et les vertiges, ce qui entraîne probablement un double comptage, et donne avantage au lemborexant en surestimant la perte d'AVAQ associée aux comparateurs actifs. • Le promoteur présume que les patients ne recevant pas de traitement contre l'insomnie effectuent un plus grand nombre de visites en soins primaires que ceux recevant un traitement, mais, selon le clinicien expert, il est peu probable que ce nombre soit différent.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Pour tenir compte des principales limites relevées, l'ACMTS a supposé l'absence de différences dans le risque de chutes, d'accidents d'automobile ou du travail et dans le nombre de visites médicales supplémentaires selon les traitements, et a également exclu les désutilités liées au traitement, comme la somnolence et les vertiges. • Dans le scénario de référence de l'ACMTS, seuls la trazodone et le lemborexant sont considérés comme optimaux (à la frontière d'efficacité). Tous les autres comparateurs sont dominés (plus chers et moins efficaces) par la trazodone. Le RCED du lemborexant par rapport à la trazodone est de 76 941 \$ l'AVAQ (coûts différentiels de 229 \$; gain de 0,003 AVAQ). • L'interprétation du scénario de référence de l'ACMTS est limitée par les données cliniques comparatives. L'ACMTS n'a pas pu prendre en compte l'incertitude entourant le taux de réponse au lemborexant par rapport aux autres comparateurs actifs. Compte tenu des limites des données probantes cliniques et des légères différences entre les traitements concernant les AVAQ, il est peu probable qu'il existe des données probantes justifiant le paiement d'un surcout pour le traitement par le lemborexant par rapport à d'autres traitements.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; LES = latence d'endormissement subjective; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

Impact budgétaire

L'ACMTS a cerné plusieurs limites importantes dans l'analyse du promoteur. Le nombre de patients admissibles a été sous-estimé en raison de la sous-estimation de la proportion de demandes de remboursement pour une indication d'insomnie. La part de marché du LEM a également été sous-estimée étant donné la possibilité d'utiliser ce médicament en première intention. Enfin, les coûts de traitement par les comparateurs ne concordaient pas avec les coûts utilisés dans l'analyse coût-utilité et ont été surestimés dans l'analyse d'impact budgétaire.

L'ACMTS a aligné les coûts de traitement par les comparateurs sur ceux de l'analyse coût-utilité. Dans sa réanalyse, elle a révisé la proportion de demandes de remboursement pour l'insomnie en fonction des commentaires du clinicien expert et a augmenté la part de marché du LEM. D'après cette réanalyse, l'impact budgétaire de l'introduction du LEM sur les régimes d'assurance médicaments publics devrait être de 20 602 763 \$ la première année, de 28 099 123 \$ la deuxième année et de 41 080 131 \$ la troisième année, soit un total de 89 782 016 \$ sur 3 ans.

Demande de reconsidération

Le promoteur a déposé une demande de reconsidération de la recommandation provisoire sur l'usage du LEM dans le traitement de l'insomnie d'endormissement ou de maintien du sommeil. Dans sa demande, le promoteur mentionne les points suivants :

- Le profil d'innocuité du LEM a été bien étudié, contrairement aux traitements de l'insomnie actuellement remboursés par les fonds publics, et a été établi dans le cadre de deux ECR de phase III, dont l'essai SUNRISE 2 dont la durée de traitement était de 12 mois. Le promoteur a fourni des données provenant d'un rapport périodique de pharmacovigilance (RPPV).
- Les résultats du programme d'essais cliniques sur le LEM sont cohérents et importants sur le plan clinique, et reflètent les valeurs des patients. Le promoteur a inclus un manuscrit non publié de Drake et collaborateurs (2021) fournissant des données probantes supplémentaires tirées d'analyses à postériori de l'efficacité du LEM évaluée au moyen du questionnaire PGI-I dans l'essai SUNRISE 2.
- À la lumière des données probantes, le LEM s'avère l'option la plus efficace comparativement aux traitements remboursés par les fonds publics. Cette conclusion est étayée par plusieurs comparaisons indirectes, notamment une revue systématique indépendante récente et une MR publiée par De Crescenzo et collaborateurs (2022) comparant le LEM à d'autres traitements pharmacologiques à court terme et à long terme de l'insomnie chez l'adulte. Le LEM offre une option supplémentaire efficace ne soulevant pas de préoccupations en matière d'innocuité semblables à celles des traitements actuellement remboursés par les fonds publics.
- Les populations de patients ayant participé aux essais SUNRISE sont comparables à celles des patients vus dans la pratique clinique canadienne, ce qui permet de généraliser les résultats des essais aux patients canadiens. Les patients atteints d'affections concomitantes modérées ou graves, comme l'apnée du sommeil, la dépression et l'anxiété, ont été exclus des essais, car ils auraient eu besoin de traitements différents pour ces affections, ce qui a permis au programme d'essais cliniques de se concentrer sur les patients répondant aux critères de l'insomnie chronique.

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

- la rétroaction du promoteur;
- l'information provenant de la demande d'examen initiale liée aux points soulevés par le promoteur;
- les commentaires d'un clinicien possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'insomnie;
- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments publics;
- la rétroaction de deux groupes de cliniciens : le Conseil consultatif national et le CCSSP;
- les commentaires de trois groupes de défense des intérêts de patients : Menopause Chicks, Migraine Canada et la STHC.

Toutes les rétroactions des différents intervenants (groupes de patients ou de cliniciens et régimes d'assurance médicaments publics) reçues en réponse à la recommandation provisoire sont accessibles sur le site Web de l'ACMTS.

Données probantes cliniques examinées dans la demande de reconsidération

Manuscrit de Drake et collaborateurs (2021)

Dans la demande de reconsidération, le promoteur a présenté un manuscrit non publié de Drake et collaborateurs (2021) fournissant des données probantes sur l'efficacité du LEM évaluée par le PGI-I dans le cadre de l'essai SUNRISE 2. Des analyses à postériori ont été effectuées pour examiner les liens possibles entre les items du PGI-I et ceux de l'ISI, afin d'évaluer les perceptions des patients à l'égard de l'efficacité des médicaments, ainsi qu'entre l'item 4 du PGI-I (pertinence de la teneur du médicament) et les EIAT.

Les patients ayant donné une réponse positive aux items 2 (temps d'endormissement) et 3 (TST) du PGI-I ont obtenu, en règle générale, des améliorations supérieures des composantes subjectives du sommeil évaluées par la LES et le TST. Les patients ayant répondu que la teneur du médicament (item 4) était « tout à fait adéquate » ont présenté des améliorations plus importantes selon les mesures subjectives de la LES, du sWASO et du TST, comparativement aux autres réponses. Les patients ayant fourni une réponse positive aux items 1 à 3 ont présenté la plus grande variation moyenne du score de l'ISI modifié (c.-à-d. sans l'item 5), par rapport au départ. Les auteurs ont conclu à la cohérence des résultats entre les différentes mesures et à l'obtention d'améliorations avec le LEM.

Dans l'essai SUNRISE 2, le PGI-I sert de critère d'évaluation exploratoire et l'ISI, de critère d'évaluation secondaire, et ne sont pas ajustés pour tenir compte du risque accru d'erreur de type I. L'essai ne vise pas à montrer les liens possibles entre les mesures du sommeil, ce qui limite la confiance que l'on peut accorder aux résultats des analyses à postériori. La variabilité des résultats est illustrée par de larges écarts entre les extrêmes et de grands ÉT et intervalles interquartiles. La cohérence interne est évaluée pour les scores modifiés de l'ISI, bien qu'aucune autre propriété psychométrique ne le soit.

Rapport périodique de pharmacovigilance (2022)

Dans la demande de reconsidération, le promoteur a fourni un RPPV, contenant des données agrégées recueillies auprès d'environ 4 024 adultes atteints d'insomnie, de troubles de l'alternance veille-sommeil ou de volontaires en bonne santé inscrits au programme de

développement clinique sur le LEM. Au total, 2 641 personnes avaient reçu le LEM, 990, un PBO, et 393, un agoniste des récepteurs des benzodiazépines (c.-à-d. zolpidem, eszopiclone, brotizolam ou flunitrazépan). La prise de plus d'un médicament était autorisée.

Les principales préoccupations en matière d'innocuité ont été relevées et rapportées pour l'ensemble de la population (patients atteints d'insomnie ou de troubles de l'alternance veille-sommeil ou volontaires en bonne santé). Aucune nouvelle information d'importance n'a été relevée concernant l'altération du fonctionnement diurne ou la somnolence. [REDACTED]

L'insomnie est la seule indication du traitement par le LEM faisant l'objet du présent examen. Toutefois, comme les données du RPPV sont agrégées, il est difficile de savoir si les problèmes d'innocuité qui y sont mis en évidence concernent les personnes atteintes d'insomnie ou les autres.

Données probantes indirectes

Dans la demande de reconsidération, le promoteur a fourni de nouvelles données probantes indirectes tirées de la publication de De Crescenzo et collaborateurs (2022), qui se penche sur une revue systématique et une MR effectuées dans le but de guider la pratique clinique en comparant différents traitements pharmacologiques à court et à long terme de l'insomnie chez l'adulte.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la qualité du sommeil ou la satisfaction à l'égard du sommeil mesurées par une échelle de déclaration par le patient, comme l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh, l'ISI ou le questionnaire d'évaluation du sommeil de Leeds. Les données probantes indirectes issues des MR font état de la supériorité du LEM par rapport au PBO, à court et à long terme, mais de son infériorité par rapport aux benzodiazépines à courte durée d'action et à durée d'action intermédiaire, en tant que classe pharmacologique. Les autres comparaisons avec le LEM ne sont pas concluantes en raison des larges IC à 95 % incluant un effet nul. D'après l'outil CINeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*), la comparaison de l'efficacité à court terme entre le LEM et le PBO est associée à un degré de certitude « modéré », et celle de l'efficacité à long terme, à un degré de certitude « très faible ». La comparaison entre le LEM et les benzodiazépines à courte durée d'action est associée à un degré de certitude « modéré » et celle entre le LEM et les benzodiazépines à durée d'action intermédiaire, à un degré de certitude « faible ».

Aucun résultat concernant le critère de tolérabilité (c.-à-d. les abandons de traitement en raison d'EI) n'est concluant. Les résultats concernant le critère de l'innocuité (c.-à-d. les patients ayant présenté au moins un EI) indiquent que le LEM est supérieur aux benzodiazépines à courte et à longue durée d'action, en tant que classe, et le degré de certitude associé à cette comparaison d'après l'outil CINeMA est « faible ». Les données probantes portant sur les autres comparaisons, y compris avec la zopiclone, ne sont pas concluantes car elles comportent de larges IC à 95 % incluant un effet nul.

La MR publiée par De Crescenzo et collaborateurs (2022) a examiné l'efficacité et les effets néfastes d'une liste exhaustive de traitements pharmacologiques actifs de l'insomnie chez l'adulte, évalués dans le cadre d'ECR à double insu. Certains de ces traitements, notamment la zopiclone, étaient pertinents dans le contexte canadien. Dans l'ensemble, cette MR est plus complète, mais elle présente des limites d'ordre méthodologique comparables à celles des deux MR incluses dans la demande d'examen initiale présentée à l'ACMTS.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Date de la réunion (premier examen) : Le 28 juillet 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 : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 21 décembre 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, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.