

WAKIX^{MC}

Narcolepsie (somnolence diurne excessive ou cataplexie)

Avis transmis au ministre en novembre 2022

Marque de commerce : Wakix

Dénomination commune : Pitolisant (chlorhydrate de)

Fabricant : Paladin

Forme : Comprimé

Teneurs : 5 mg et 20 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Wakix^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la somnolence diurne excessive (aussi appelée hypersomnolence diurne) ou de la cataplexie accompagnant la narcolepsie, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indications reconnues pour le paiement

- ◆ pour le traitement symptomatique de l'hypersomnolence diurne sans cataplexie accompagnant la narcolepsie, lorsque le modafinil est inefficace, contre-indiqué ou non toléré.

L'autorisation initiale est d'une durée de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique.

- ◆ pour le traitement symptomatique de l'hypersomnolence diurne avec cataplexie accompagnant la narcolepsie.

L'autorisation initiale est d'une durée de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Dans les présents travaux, un comité consultatif a été mis en place. Constitué de neurologues et de pneumologues dont la pratique est axée notamment sur le traitement de la narcolepsie, ce comité a participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise et permettre l'évaluation du produit par le CSEMI. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patientes ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pitolisant est un antagoniste/agoniste inverse sélectif du récepteur de l'histamine 3 (H3) humain exprimé presque exclusivement dans le système nerveux. L'histamine est un neurotransmetteur qui favorise l'éveil et qui est important pour stabiliser les états de sommeil et d'éveil. En se liant aux récepteurs H3 histaminergiques, le pitolisant augmente la synthèse et la libération de ce neurotransmetteur ainsi que d'autres neurotransmetteurs qui agissent au niveau cérébral pour favoriser l'éveil. Le pitolisant est indiqué « pour le traitement de la somnolence diurne excessive (SDE) ou de la cataplexie chez des patients adultes atteints de narcolepsie ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Wakix^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La narcolepsie est considérée comme une maladie rare et classée parmi les désordres centraux d'hypersomnolence, selon la 3^e édition de l'*International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)* (American Academy of Sleep Medicine 2014). Des données épidémiologiques canadiennes ou québécoises n'ont pu être répertoriées. Les données d'épidémiologie recensées mondialement montrent une grande variabilité, attribuable en partie au critère diagnostique ayant été utilisé (Wang 2022). La prévalence est généralement estimée être d'environ 25 à 50 personnes par 100,000 (Bassetti 2021). Les 2 sexes sont également touchés (ICSD-3). Les symptômes apparaissent généralement entre 10 et 25 ans et une distribution bimodale a été décrite, avec un 1^{er} pic d'apparition autour de 15 ans et un 2^e autour de 35 ans (Dauvilliers 2001).

Le symptôme dominant et le plus incommode ressenti par les patients est la somnolence diurne excessive (SDE), dont se plaignent 98 % d'entre eux (Quadeckers 2021). Celle-ci est définie par une

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

incapacité, plus ou moins sévère, à rester éveillé et alerte durant la journée. La SDE peut s'exprimer par des périodes d'envie soudaine et irrésistible de dormir, par des attaques de sommeil ou encore par un déficit d'attention, une faible vigilance et des déficits cognitifs (Quadeckers, Bassetti).

De 60 à 70 % des patients souffrant de narcolepsie ont, en plus de la SDE, des épisodes de cataplexie. Ceux-ci se caractérisent par une perte de tonus musculaire involontaire, soudaine et de courte durée, souvent déclenchée par des émotions et qui se produit lorsque le patient est pleinement conscient (Quadeckers, Bassetti, Swick 2015). La cataplexie peut être partielle ou complète et faire chuter la personne. La fréquence de ces épisodes de cataplexie, également variable d'un patient à l'autre et d'un moment à l'autre de la vie, peut fluctuer de moins de 1 épisode par mois à plus de 20 par jour (Quadeckers).

En plus des signes et symptômes typiques de la narcolepsie, plusieurs comorbidités sont présentes fréquemment chez les patients narcoleptiques (Quadeckers, Bassetti, Mohammadi 2021). Elles incluent notamment un manque d'énergie et une grande fatigue, des troubles psychiatriques (dépression, anxiété, attaques de panique, phobies sociales, troubles alimentaires, idées et comportements suicidaires), des troubles du sommeil (syndrome des jambes sans repos, apnée du sommeil), des troubles neurodéveloppementaux (troubles du déficit de l'attention), des problèmes métaboliques (diabète, hypercholestérolémie, hypertension, obésité) ainsi que de la douleur chronique. Les patients narcoleptiques ont également un taux de mortalité plus élevé que la population générale (Jennum 2013, Ohayon 2014, Jennum 2017).

La narcolepsie n'est pas une maladie considérée comme évolutive. Les signes et symptômes présents chez un patient changent peu une fois établis, seule leur sévérité peut fluctuer (ICSD-3). Le plus souvent, ils apparaissent graduellement sur plusieurs années, ce qui pourrait expliquer le long délai d'obtention du diagnostic, pouvant varier de 8 à 19 ans (Quadeckers). La narcolepsie a un impact profond sur la qualité de vie des patients et de leurs proches, affectant plusieurs activités de la vie quotidienne à des degrés divers, selon les signes et symptômes, leur fréquence et leur sévérité (Flores 2016). La maladie a également un effet négatif important sur leur capacité à fonctionner quotidiennement à la maison, en milieu scolaire ou professionnel et augmente leurs risques de subir divers accidents (Jennum 2009, McCall 2020). De surcroît, parce que les signes et symptômes de la maladie sont en discordance avec les valeurs sociétales actuelles centrées sur la productivité, les patients narcoleptiques peuvent être stigmatisés.

Il n'existe aucun traitement curatif contre la narcolepsie. Le but des traitements est de diminuer la sévérité de la SDE et des épisodes de cataplexie ainsi que leur fréquence afin que la maladie ait le moins d'impact possible sur la vie quotidienne du patient (Bassetti). Un contrôle complet est un objectif difficile à atteindre; dans les études publiées, il n'est pas rare que moins de la moitié des patients traités arrivent à atteindre des valeurs normalisées sur les mesures subjectives évaluant la SDE (Bassetti). En pratique, la réponse au traitement s'évalue environ 2 à 3 mois après son début et repose essentiellement sur l'évaluation globale par le patient de sa condition.

Plusieurs options thérapeutiques sont possibles, selon le problème qu'ils aident à réduire. Des lignes directrices de pratique canadiennes ou québécoises n'ont pu être répertoriées. Les recommandations émises par les organismes américains et européens s'appuient principalement sur le niveau de preuves

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

soumises ciblant la SDE et la cataplexie (Bassetti, Maski 2021a). Il est à noter que certains des médicaments recommandés pour le traitement de la narcolepsie sont utilisés en l'absence d'une indication officielle de Santé Canada. En général, les lignes directrices de pratique américaines et européennes proposent en 1^{re} intention de traitement de la SDE le modafinil, le pitolisant, l'oxybate de sodium (Xyrem^{MC}) ainsi que le solriamfétol (Sunosi^{MC}). En raison d'un niveau de preuve moins élevé, les dérivés de l'amphétamine (Adderall^{MC}, Dexédrine^{MC} et leurs versions génériques ainsi que Vyvanse^{MC}) et les différentes formulations de méthylphénidate (Ritalin^{MC}, Ritalin SR^{MC}, Concerta^{MC} et leurs versions génériques ainsi que Biphentin^{MC}) sont considérés en 2^e intention de traitement. Pour la cataplexie, ces organismes recommandent l'utilisation de l'oxybate de sodium et du pitolisant. De plus, l'organisme européen ajoute à cette liste les antidépresseurs, comme la venlafaxine (Effexor^{MC} et versions génériques) et la clomipramine (Anafril^{MC} et versions génériques), en s'appuyant sur l'expérience clinique en l'absence de données probantes soutenant cet usage (Vignatelli 2008, Bassetti). Par ailleurs, ces différentes options thérapeutiques peuvent être combinées afin d'optimiser la réponse aux traitements, qui peut varier considérablement d'un patient à l'autre et selon les fluctuations de la maladie (Bassetti). Quoique fréquente, cette pratique n'est pas appuyée par des données cliniques.

Des précautions sont associées à chacune de ces classes pharmacologiques. Ainsi, l'usage de psychostimulants et de l'oxybate de sodium est contrôlé, car ces médicaments sont associés à des risques d'abus, de dépendance et de mésusage (Maski 2021a). De plus, des augmentations du rythme cardiaque et de la pression sanguine pouvant mener à de l'hypertension peuvent survenir avec les psychostimulants (Bassetti). Les antidépresseurs peuvent notamment causer des dysfonctions sexuelles, un gain pondéral, une exacerbation d'autres troubles du sommeil ou une cataplexie de rebond à leur cessation (Swick). Le choix du traitement s'effectue donc en fonction des signes et symptômes du patient, de ses comorbidités, de sa tolérance et des risques d'utilisation et d'interactions médicamenteuses (Bassetti).

Au Québec, plusieurs options figurent « sans condition » sur les listes des médicaments, comme les psychostimulants à courte action ainsi que les antidépresseurs. D'autres psychostimulants figurent sur la *Liste des médicaments* du régime général à certaines conditions, pas nécessairement en lien avec la narcolepsie. Parmi ceux-ci, le modafinil (versions génériques) est le seul ayant une indication de paiement permettant son usage pour le traitement de l'hypersomnolence diurne accompagnant la narcolepsie. Enfin, l'oxybate de sodium ([INESSS 2009](#)) a fait l'objet d'un avis de refus, notamment pour des raisons économiques, et le solriamfétol n'a pas été évalué.

Besoin de santé

Il existe une grande variabilité de réponse aux traitements actuellement offerts. Ceux-ci doivent souvent être combinés afin d'améliorer l'efficacité de la thérapie ou de traiter à la fois la SDE et la cataplexie. L'accès à de nouveaux traitements ayant un mécanisme d'action différent, un profil d'efficacité et d'innocuité plus favorable que les thérapies actuelles et pouvant être utilisés en monothérapie serait souhaitable.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études HARMONY I (Dauvilliers 2013), HARMONY CTP (Szakacs 2017) ainsi que HARMONY III (Dauvilliers 2019) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau (MAenR) (Lehert 2020) qui n'a

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

pas été retenue. Par ailleurs, une revue non systématique de la littérature médicale n'a pas permis de relever de données de vie réelle pertinente pour l'évaluation.

Étude HARMONY I

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du pitolisant à celles du modafinil ou d'un placebo. Il a été réalisé sur 95 adultes ayant eu un diagnostic de narcolepsie, avec ou sans cataplexie. Pour être admis, les patients devaient être atteints depuis au moins 3 mois de narcolepsie. Celle-ci devait être confirmée par polysomnographie, par un temps moyen de latence au sommeil de 8 minutes ou moins au test itératif de latence d'endormissement (TILE) avec au moins 2 périodes d'endormissements en sommeil paradoxal et par un score de 14 ou plus sur l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS). Les patients ne pouvaient pas prendre de modafinil ou d'autres psychostimulants au cours des 30 jours ou des 14 jours précédant le début de l'étude, respectivement. Les anticataplectiques (oxybate de sodium ou antidépresseurs non tricycliques) étaient permis si la dose était stable depuis au moins 1 mois.

Les patients ont été répartis en 3 groupes pour recevoir le pitolisant, le modafinil ou un placebo par voie orale. Selon le schéma de titration prévu par l'étude, les doses de pitolisant et de modafinil administrées étaient les suivantes :

- Pendant les 14 premiers jours : 10 mg de pitolisant ou 100 mg de modafinil pendant 7 jours, puis, respectivement, 20 mg de pitolisant ou 200 mg de modafinil.
- À partir du jour 14 : les doses étaient ajustées à chaque patient en fonction de l'efficacité ou de l'innocuité, selon l'investigateur. Les doses possibles étaient de 10, 20 ou 40 mg de pitolisant par jour et de 100, 200 ou 400 mg de modafinil par jour.
- À partir du jour 21 : la dose de pitolisant et de modafinil pouvait être réduite seulement en cas d'intolérance, autrement la dose demeurait stable pendant 5 semaines additionnelles.
- À partir du jour 56 : les patients des 2 groupes recevaient un placebo pendant 7 jours.

Les paramètres d'évaluation principaux sont analysés sur la population en intention de traiter, qui inclut tous les patients qui ont reçu au moins 1 dose du traitement à l'étude et pour qui au moins 1 donnée est connue, à part les données de départ. Ils incluent tout d'abord la différence entre les changements du score de l'ESS dans le groupe pitolisant comparé au groupe placebo après 8 semaines de traitement. Si une différence statistiquement significative entre le pitolisant et le placebo est obtenue, l'évaluation de la non-infériorité du pitolisant par rapport au modafinil est effectuée pour ce même paramètre. La non-infériorité du pitolisant est démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence entre les groupes est supérieure à -2. Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour le paramètre principal pour prendre en compte, notamment, l'imputation des données manquantes.

Parmi les autres paramètres analysés, le taux de réponse sur l'ESS ainsi que le taux quotidien de cataplexie dans la sous-population de patients présentant des épisodes de cataplexie au départ sont d'intérêt et constituent des analyses *post hoc*. Le taux de réponse sur l'ESS est défini comme la proportion de patients atteignant une réponse sur l'ESS de 10 ou moins à la visite finale, ce qui représente une normalisation de la somnolence (Johns 1997). Outre l'analyse hiérarchique effectuée pour les paramètres principaux, aucun autre ajustement n'a été effectué pour tenir compte de la multiplicité des analyses. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude Harmony I (Dauvilliers 2013)

Paramètre d'évaluation à la semaine 8	Pitolisant (n = 31)	Modafinil (n = 33)	Placebo (n = 30)
Score sur l'ESS^a			
Différence c. valeur de départ ^b	-5,8 (6,2)	-6,9 (6,2)	-3,4 (4,2)
Pitolisant c. placebo (IC95 %)	-3,0 (-5,6 à -0,4); p = 0,02 ^c		
Pitolisant c. modafinil (IC95 %)	0,12 (-2,5 à 2,7); p = 0,25 ^d		
Taux de réponse sur l'ESS^e			
	45 %	46 %	13 %
Pitolisant c. placebo (IC95 %)	4,4 (2,1 à 9,2); p < 0,0006 ^f		
Pitolisant c. modafinil (IC95 %)	1,0 (0,68 à 1,6); p = 0,91 ^f		
Taux de cataplexie^g			
Différence c. valeur de départ ^h	(n = 20) 0,38	(n = 23) 0,64	(n = 14) 0,92
Pitolisant c. placebo (IC95 %)	0,38 (0,16 à 0,93); p = 0,03 ^f		
Pitolisant c. modafinil (IC95 %)	0,54 (0,24 à 1,23); p = 0,14 ^f		

c. : Contre; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

- a L'échelle de somnolence d'Epworth (*Epworth sleepiness scale* ou ESS) est une échelle subjective d'évaluation par autodéclaration de la sévérité de la somnolence. Elle évalue la propension à s'endormir dans 8 situations hypothétiques sur une échelle de 24 points. Une diminution du score indique une amélioration de l'état. Selon l'*American Academy of Sleep Medicine* (Maski 2021b), une différence de 2 points est cliniquement significative. Il s'agit du paramètre d'évaluation principal.
- b Les différences entre la valeur finale à 8 semaines et la valeur de départ sont calculées à partir des données exprimées en moyennes (écart type géométrique).
- c Test statistique de supériorité. La supériorité est reconnue avec un seuil de signification de 0,05 (bilatéral).
- d Test statistique de non-infériorité, effectué si le test statistique de supériorité du paramètre principal démontre une supériorité du pitolisant c. au placebo. La non-infériorité du pitolisant est reconnue si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieur à -2.
- e Analyse *post hoc*. Résultat exprimé en proportion de patients ayant une réponse sur l'ESS correspondant à un score final sur l'ESS de 10 ou moins.
- f L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement relatif à la multiplicité des analyses.
- g Analyse *post-hoc* effectuée à partir des données issues de la population présentant des épisodes de cataplexie au départ. Le taux de cataplexie est quotidien.
- h Résultats exprimés en ratio de la valeur finale à 8 semaines par rapport à la valeur de départ. Un ratio inférieur indique une amélioration.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Le nombre de patients à l'étude est adéquat selon le calcul de taille d'échantillonnage effectué au préalable et le contexte de maladie rare.
- Les paramètres d'évaluation sont adéquats, ils ont été évalués de façon appropriée et permettent d'évaluer la réponse aux traitements portant sur des aspects importants de la narcolepsie.
- Environ le tiers des patients a utilisé antérieurement le modafinil. Il est incertain si cette exposition antérieure a pu mettre en péril le maintien du double insu.
- Des différences entre les groupes sont observées dans les caractéristiques des patients, notamment le poids corporel, la durée de la narcolepsie, la valeur du TILE et la proportion de patients traités par le modafinil antérieurement. Il n'est pas attendu que ces différences exercent une influence sur l'interprétation des résultats étant donné que la SDE au départ est similaire entre les groupes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Outre l'analyse de la non-infériorité du pitolisant comparativement au modafinil, celles effectuées sur les autres paramètres sont exploratoires en l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses, ce qui empêche de conclure sur les différences observées.
- Bien que la durée totale du traitement dans cette étude soit adéquate et permette d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des traitements à court terme, une étude à plus long terme aurait permis de mieux apprécier l'effet d'un traitement sur une plus longue période.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Les patients inclus dans l'étude sont d'origine européenne, majoritairement caucasiens, âgés d'environ 40 ans et la proportion de femmes et d'hommes est similaire. Leur narcolepsie est considérée comme grave avec un score ESS au départ autour de 18 sur une échelle de 24 points. Une histoire de cataplexie est présente chez environ 80 % des patients et au départ, 60 % d'entre eux en souffrent à raison d'environ 1 épisode par jour.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. Ils permettent de sélectionner des patients narcoleptiques souffrant de SDE dont la sévérité est, au minimum, modérée, ce qui est représentatif de la population traitée en clinique au Québec. Bien que la dépression et l'apnée soient des comorbidités fréquentes en pratique, leur exclusion est adéquate, car il s'agit de facteurs confondants.
- Le choix du comparateur actif, des schémas de titration et des doses administrées est jugé adéquat et représentatif de la pratique.

Après 8 semaines de traitement, les résultats sur la population en intention de traiter montrent que le pitolisant est supérieur au placebo pour la réduction de la SDE telle qu'évaluée par l'ESS. La non-infériorité du pitolisant comparativement au modafinil n'a pu être démontrée pour ce paramètre. Les analyses effectuées sur les données provenant de tous les patients répartis aléatoirement et de la population *per protocole* ont montré des résultats semblables. Les résultats provenant des analyses de sensibilité effectuées en utilisant différentes méthodes d'imputation des données manquantes concordent également avec les résultats de l'analyse principale.

Dans l'ensemble, les résultats des autres paramètres, y compris ceux des analyses *post hoc*, concordent avec les résultats du paramètre principal et suggèrent que le pitolisant est supérieur au placebo. Les données de la qualité de vie font cependant exception et ne montrent pas d'amélioration significative en faveur du pitolisant ou du modafinil. Selon les experts consultés, cela est un résultat attendu considérant la courte durée de l'étude. En outre, toutes ces analyses sont exploratoires.

Quant à l'innocuité, le pourcentage et le type d'effets indésirables rapportés diffèrent pour les 3 groupes de traitement. Environ 71, 79 et 33 % des patients des groupes pitolisant, modafinil et placebo ont respectivement rapporté avoir eu au moins 1 effet indésirable. Les plus fréquents effets indésirables liés au traitement sont, dans les groupes pitolisant, modafinil et placebo, respectivement : les céphalées (35, 18 et 20 %), l'insomnie (10, 0 et 0 %), l'inconfort abdominal (6, 18 et 0 %), les nausées (6, 3 et 7 %), la diarrhée (3, 12 et 0 %), les vertiges (3, 12 et 0 %), l'anxiété (0, 6 et 0 %), l'irritabilité (3, 6 et 0 %), le gain de poids (3, 0 et 7 %) ainsi que les symptômes de sevrage (0, 10 et 0 %). Au total, 6 patients ont rapporté 1 effet indésirable grave lié au traitement; notamment, 1 patient du groupe pitolisant a signalé un inconfort abdominal. Dans les groupes placebo et modafinil, respectivement 3 et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

4 patients ont abandonné le traitement à cause, notamment, des effets indésirables alors qu'aucun patient du groupe pitolisant n'a abandonné pour cette raison. Somme toute, le pitolisant est un médicament qui semble bien toléré et qui présente un faible potentiel d'effets indésirables sérieux. Par conséquent, le profil d'innocuité est jugé acceptable.

Étude HARMONY CTP

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du pitolisant à celles d'un placebo. Il a été réalisé sur 106 patients adultes ayant eu un diagnostic de narcolepsie avec cataplexie. Pour être admis, les patients devaient subir au moins 3 crises de cataplexie hebdomadaires et avoir un score de 12 ou plus sur l'ESS. Ils ne pouvaient pas prendre de psychostimulants depuis au moins 3 semaines avant la répartition aléatoire. Les anticataplectiques (oxybate de sodium ou antidépresseurs non tricycliques) étaient permis si la dose était stable depuis au moins 1 mois.

Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir le pitolisant ou un placebo par voie orale. Selon le schéma de titration prévu par l'étude, les doses de pitolisant administrées étaient les suivantes :

- Pendant les 14 premiers jours : 5 mg par jour pendant 7 jours, puis 10 mg par jour pendant 7 jours
- À la visite de la semaine 2 : les doses étaient ajustées à chaque patient en fonction de l'efficacité ou de l'innocuité, selon l'évaluation de l'investigateur. Les doses possibles étaient de 5, 10 ou 20 mg par jour.
- À la visite de la semaine 3 : un ajustement de dose pouvait être effectué à nouveau selon les mêmes considérations. Les doses possibles étaient de 5, 10, 20 ou 40 mg par jour. La dose devait par la suite rester stable pendant les 4 semaines suivantes.
- Après ces 4 semaines de traitement à dosage fixe, les patients recevaient un placebo pendant 1 semaine.

Le paramètre d'évaluation principal, analysé sur la population en intention de traiter, examine les changements du taux hebdomadaire d'épisodes de cataplexie entre les 2 semaines de référence et les 4 semaines à dosage fixe pour le groupe pitolisant comparé à ceux obtenus pour le groupe placebo. Le seuil bilatéral de signification de cette analyse est de 0,05. Des analyses de sensibilité ont été effectuées sur les données provenant de la population *per protocol* pour le paramètre principal.

Parmi les autres paramètres de l'étude, le taux de réponse sur l'ESS est d'intérêt. Il est défini comme la proportion de patients atteignant une réponse sur l'ESS de 10 ou moins à la visite finale, ce qui représente une normalisation de la somnolence. Aucun ajustement n'a été effectué pour tenir compte de la multiplicité des analyses. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Principaux résultats d'efficacité de l'étude Harmony CTP (Szakacs 2017)

Paramètre d'évaluation	Pitolisant (n = 54)	Placebo (n = 51)
Taux hebdomadaire de cataplexie		
Différence c. valeur de départ ^a	0,25	0,62
Pitolisant c. placebo (IC95 %)	0,51 (0,43 à 0,60); p < 0,0001 ^b	
Score sur l'ESS^c		
Différence c. valeur de départ ^d	-5,4	-1,9
Pitolisant c. placebo (IC95 %)	-3,48 (-5,03 à -1,92); p = 0,0001 ^e	
Taux de réponse sur l'ESS^f		
	n = 51 39 %	n = 50 18 %
Pitolisant c. placebo (IC95 %)	3,28 (1,08 à 9,92); p = 0,035 ^e	

c. : Contre; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Résultats exprimés en ratio du taux hebdomadaire des 4 semaines à dosage fixe par rapport à celui des 2 semaines de référence. Un ratio inférieur indique une amélioration. Il s'agit du paramètre d'évaluation principal.

b Ce résultat est statistiquement significatif avec un seuil de signification de 0,05 (bilatéral).

c L'échelle de somnolence d'Epworth (*Epworth sleepiness scale* ou ESS) est une échelle subjective d'évaluation par autodéclaration de la sévérité de la somnolence. Elle évalue la propension à s'endormir dans 8 situations hypothétiques sur une échelle de 24 points. Une diminution du score indique une amélioration de l'état. Selon l'*American Academy of Sleep Medicine* (Maski 2021b), une différence de 2 points est cliniquement significative.

d Les différences entre la valeur finale à la semaine 7 et la valeur de départ sont calculées à partir des données exprimées en moyennes arithmétiques.

e L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement portant sur la multiplicité des analyses.

f Résultat exprimé en proportion de patients ayant une réponse sur l'ESS correspondant à un score final sur l'ESS de 10 ou moins.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Le nombre de patients à l'étude est adéquat selon le calcul de taille d'échantillonnage effectué au préalable et le contexte de cette maladie peu fréquente.
- Le paramètre d'évaluation principal est adéquat; il permet d'évaluer la réponse à un signe important de la narcolepsie et il est analysé sur la population en intention de traiter.
- La plupart des caractéristiques sont bien réparties entre les groupes, à l'exception de l'utilisation concomitante d'anticataplectiques et de la présence des symptômes associés. En ce qui concerne la proportion de patients utilisant des anticataplectiques de façon concomitante, une différence entre les groupes est observée (16 % dans le groupe placebo comparativement à 7 % dans le groupe pitolisant), différence qui pourrait être attribuable à l'absence de facteurs de stratification lors de la répartition aléatoire. Par ailleurs, cela pourrait dénoter une maladie plus invalidante dans le groupe placebo. Ces différences, de même que celles observées entre les groupes quant à la présence des symptômes associés, ne sont pas jugées préoccupantes, car la fréquence des épisodes de cataplexie au départ est similaire entre les groupes.
- Les analyses effectuées sur les paramètres autres que le paramètre principal sont exploratoires en l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses, ce qui empêche de conclure sur les différences observées.
- Bien que la durée totale du traitement dans cette étude soit adéquate et permette d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement à court terme, une étude à plus long terme aurait permis de mieux apprécier l'effet d'un traitement sur une plus longue période.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

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

- Les caractéristiques de base des patients sont dans l'ensemble suffisamment détaillées. Des informations sur le type d'épisodes de cataplexie (complète ou partielle), de même que sur leur sévérité, auraient été pertinentes. Les patients inclus dans l'étude étaient d'origine européenne, âgés de 35 à 40 ans et la proportion de femmes et d'hommes était similaire. Leur narcolepsie est considérée comme grave avec un score ESS au départ autour de 17 sur un score maximal possible de 24. Au début de l'étude, la fréquence d'épisodes de cataplexie se situait à environ 10 par semaine dans les 2 groupes.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. Ils permettent de sélectionner des patients ayant une narcolepsie plutôt invalidante et des épisodes de cataplexie fréquents, ce qui est représentatif de la population traitée en clinique au Québec. Bien que la dépression et l'apnée soient des comorbidités fréquentes en pratique, leur exclusion est adéquate, car il s'agit de facteurs confondants.
- Le pitolisant a été comparé au placebo, avec ou sans traitement anticataplectique concomitant, ce qui est jugé adéquat. Les anticataplectiques utilisés sont représentatifs de la pratique québécoise.

Après 7 semaines de traitement, les résultats sur la population en intention de traiter montrent que le pitolisant est supérieur au placebo pour réduire la survenue d'épisodes de cataplexie. Les analyses de sensibilité portant sur la population *per protocole* concordent avec les résultats de l'analyse principale. Les résultats des paramètres secondaires évaluant la cataplexie et la SDE concordent dans l'ensemble avec ceux du paramètre principal et suggèrent que le pitolisant est supérieur au placebo. Cependant, les données de la qualité de vie ne montrent pas d'amélioration significative en faveur du pitolisant, ce qui est un résultat attendu compte tenu de la courte durée de l'étude. De plus, ces analyses sont exploratoires, puisqu'aucun ajustement n'a été effectué pour prendre en compte les analyses multiples.

Pour ce qui est de l'innocuité, le pourcentage et le type d'effets indésirables liés au traitement diffèrent entre les groupes. Autour de 28 et 12 % des patients des groupes pitolisant et placebo, respectivement, ont eu 1 effet indésirable lié au traitement. Les plus fréquemment rapportés étaient les céphalées (9 % dans le groupe pitolisant et 10 % dans le groupe placebo), la somnolence (2 et 6 %), l'irritabilité (6 et 2 %), l'anxiété (6 et 0), les nausées (6 et 0 %), l'apathie (2 et 4 %) et les vertiges (0 et 2 %). Un effet indésirable grave de nausée a été rapporté par 1 patient du groupe pitolisant. Un patient du groupe pitolisant a abandonné le traitement à cause, notamment, des effets indésirables, alors qu'aucun patient du groupe placebo n'a abandonné pour cette raison. Somme toute, le pitolisant est un médicament qui semble bien toléré et qui présente un faible potentiel d'effets indésirables graves. Par conséquent, le profil d'innocuité est jugé acceptable.

Étude Harmony III

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III, prospective, longitudinale, non contrôlée, à devis ouvert, effectuée dans un contexte de vie réelle. Elle a pour but d'évaluer l'innocuité d'un traitement d'au moins 12 mois avec le pitolisant. Elle a été réalisée sur 102 adultes, naïfs ou non au pitolisant, ayant eu un diagnostic de narcolepsie, avec ou sans cataplexie. Pour être admis, les patients devaient être atteints de narcolepsie depuis au moins 3 mois et avoir un score de 12 ou plus sur l'ESS. Un traitement concomitant par des psychostimulants ou des anticataplectiques était permis.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Pour les patients naïfs au pitolisant, une titration de la dose a été effectuée selon un schéma semblable à ceux utilisés dans les études Harmony I et Harmony CTP. Pour les patients déjà traités par le pitolisant, la dose demeurait la même que celle utilisée antérieurement, sans nécessité de titration. La dose maximale possible était de 40 mg par jour. Des ajustements périodiques de doses étaient permis tous les 2 mois.

Le paramètre principal d'évaluation est l'incidence des effets indésirables liés au traitement à 12 mois. Les analyses sont descriptives en l'absence de test d'hypothèse. D'autres paramètres d'innocuité et d'efficacité sont également rapportés, notamment les différences du score sur l'ESS et de la fréquence des épisodes de cataplexie entre la fin et le début de l'étude.

Bien que le devis de l'étude soit acceptable compte tenu de son objectif, des limites inhérentes y sont associées. Nonobstant celles-ci, la population à l'étude est considérée comme représentative de celle traitée au Québec. L'utilisation du pitolisant en monothérapie et en combinaison avec d'autres traitements de la narcolepsie est pertinente et cliniquement représentative. Les autres traitements utilisés en concomitance sont semblables à ceux qui sont administrés en clinique au Québec. Enfin, la plus longue durée de l'étude permet de mieux apprécier le profil d'innocuité qui pourrait émerger lors d'un traitement plus long par le pitolisant.

Les principaux résultats de l'étude HARMONY III montrent qu'après un suivi d'au moins 12 mois, la proportion de patients ayant eu 1 effet indésirable est moins importante dans le groupe traité par le pitolisant seul (41,7 %) que dans celui traité par le pitolisant en combinaison avec d'autres médicaments (70,4 %). Il en va de même pour la proportion de patients ayant eu 1 effet indésirable lié au traitement (29,2 et 53,7 %). Parmi ceux-ci, 1 effet indésirable grave de fausse couche a été rapporté. Plus de patients ont cependant abandonné l'étude à cause des effets indésirables lorsque le pitolisant était administré en monothérapie (14,6 %) plutôt qu'en combinaison avec d'autres traitements (7,4 %). De plus, les résultats de cette étude suggèrent que, lorsqu'utilisé sur une plus longue période et dans un contexte de vie réelle, le profil d'innocuité global du pitolisant semble se maintenir par rapport à celui qui a été documenté lors des études à court terme. Les plus fréquents effets indésirables liés au traitement sont, dans le groupe traité en monothérapie et en combinaison, respectivement, l'insomnie (6,3 et 17,2 %), l'irritabilité (0 et 13,8%), l'anxiété (4,2 et 10,8 %), les céphalées (6,3 et 20,7 %) et la prise de poids (6,3 et 13,8 %). Cinq cas de dépression ont été rapportés pendant la période d'observation de 12 mois de l'étude; 2 d'entre eux sont considérés comme liés au traitement. Ce signal d'augmentation du nombre de dépressions, possiblement en lien avec un traitement par le pitolisant, n'avait pas été observé auparavant. Par ailleurs, les résultats d'efficacité, quoiqu'exploratoires, suggèrent dans leur ensemble que le pitolisant demeure efficace lorsque pris sur une plus longue période.

Comparaison indirecte

La MAenR (Lehert) a pour but d'évaluer la non-infériorité du pitolisant par rapport au modafinil. Elle englobe les résultats de 10 études à répartition aléatoire ayant évalué ces traitements et dont le comparateur est un placebo pour la grande majorité d'entre elles. L'une des études portait sur l'armodafinil, qui n'est pas un médicament homologué au Canada; ses résultats ont été combinés avec ceux des études portant sur le modafinil. De nombreuses limites relevées entachent les résultats de cette méta-analyse. Celles-ci portent notamment sur l'absence de description des caractéristiques des populations étudiées, l'absence d'évaluation du risque de biais liés à la mesure des résultats d'intérêt et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

à la méthode de répartition aléatoire. De plus, la présence d'hétérogénéité modérée ou importante n'a pas été explorée ni prise en compte par les auteurs dans l'interprétation de plusieurs résultats d'intérêt. Par ailleurs, il n'y a pas eu de justification du choix des marges de non-infériorité utilisées, d'analyses de sensibilité et de correction pour tenir compte de la multiplicité des analyses. Chacune de ces limites pourrait avoir une incidence importante sur les estimations. En outre, l'évaluation de la non-infériorité du pitolisant par rapport au modafinil est bien détaillée dans la publication portant sur l'étude HARMONY I précédemment analysée. Cette méta-analyse n'apporte donc pas d'éléments additionnels pertinents pour l'évaluation. Pour toutes ces raisons, cette comparaison indirecte n'est pas retenue.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du pitolisant, l'INESSS a reçu le témoignage de 23 personnes, notamment 3 communications de patients, 1 d'une proche aidante et 1 de l'association de patients *Wake up narcolepsy*, rapportant les commentaires de 18 patients canadiens, dont 2 Québécois, ainsi qu'un proche aidant. Cet organisme sans but lucratif a pour mission de sensibiliser, d'éduquer et de soutenir la recherche sur la narcolepsie.

Les personnes ayant témoigné rapportent que les symptômes les plus incommodes sont la SDE, les troubles du sommeil nocturne, une fatigue importante, les attaques de sommeil ainsi que les épisodes de cataplexie chez ceux qui en sont atteints. Les patients rapportent également avoir des hallucinations, des spasmes musculaires, des problèmes d'élocution et de mobilité, des problèmes de concentration et de mémoire ainsi que des troubles de l'humeur comme la dépression, l'anxiété et l'agressivité.

De façon générale, les personnes témoignent que cette condition est un véritable fardeau qui a un impact majeur sur plusieurs aspects de leur vie et limite beaucoup leurs activités de la vie quotidienne, leur capacité à voyager ou à participer à des activités scolaires, sociales et familiales. Tous mentionnent la bataille quotidienne qu'ils livrent contre la SDE et les attaques de sommeil qui les obligent à organiser leur horaire en fonction de leur capacité à faire des siestes. Certains parviennent à occuper un emploi à temps plein; pour ces patients, la prise de la médication au bon moment et à une dose optimale est primordiale pour leur permettre d'effectuer leur journée de travail. Avec les épisodes imprévisibles de cataplexie, certaines activités de la vie quotidienne peuvent devenir dangereuses, comme la cuisine et la préparation des repas, la conduite automobile ou encore les tâches parentales qui concernent de jeunes enfants. Puisque les émotions, surtout celles associées à la gaité, peuvent déclencher un épisode de cataplexie, cela peut forcer les patients à adopter des comportements de repli, peu engageants socialement. La maladie étant méconnue, les patients sont forcés d'expliquer leur condition, par exemple en cas d'épisodes de SDE, d'attaques de sommeil ou de cataplexie, qui sont des situations gênantes publiquement et qui suscitent des moqueries, de l'incompréhension, des frustrations et des déceptions de la part de leur entourage. Dans l'ensemble, ces situations portent les patients à s'isoler et à limiter leurs interactions sociales.

Les principaux médicaments utilisés par l'ensemble des patients sont les psychostimulants et les antidépresseurs. Certains patients arrivent à fonctionner presque normalement avec les psychostimulants, alors que chez d'autres, la somnolence est légèrement diminuée. Cependant, dans tous les cas, les patients continuent d'avoir besoin de faire des siestes régulièrement malgré la prise de psychostimulants. Les patients notent que leur effet prend un certain temps à se faire sentir, ce qui doit être pris en compte dans l'organisation de l'horaire de la journée. Ces traitements occasionnent des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

effets indésirables qui affectent leur santé physique et mentale et qui peuvent être particulièrement éprouvants pour certains. Parmi ceux-ci, les problèmes digestifs, de sommeil et cardiovasculaires sont plus fréquemment mentionnés. Une augmentation de la dose est parfois nécessaire, mais insuffisante pour pallier les symptômes. Enfin, certains patients ont exprimé des craintes d'épuisement physique à devoir utiliser des psychostimulants de façon chronique.

Les informations présentées ci-dessus montrent qu'il est important pour les patients d'avoir accès à des traitements plus efficaces que ceux qui existent, dont l'efficacité se maintient s'ils sont pris de façon chronique, mieux tolérés et dont la posologie est simple à observer. Cela leur permettrait de mener une vie aussi normale que possible, sans qu'ils aient à lutter constamment contre la SDE, et à planifier leur vie en fonction de celle-ci.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens consultés sont d'avis que la narcolepsie est sous-diagnostiquée et invalidante pour ceux qui en sont atteints. Elle est complexe à traiter, entre autres parce qu'elle s'accompagne de nombreuses comorbidités, notamment psychiatriques, métaboliques et cardiovasculaires. Leur présence complique le diagnostic et la prise en charge de la maladie. Quoique cela puisse varier en fonction du type de pratique, la majorité des patients vus en clinique spécialisée du sommeil ont un phénotype de SDE avec cataplexie. Chez certains patients ne présentant que de la SDE, la cataplexie peut apparaître en cours de route, souvent plusieurs années après l'apparition de la SDE ou à l'arrêt des antidépresseurs.

De l'avis de ces cliniciens, le modafinil serait le psychostimulant à privilégier comme traitement de 1^{re} intention, ce que ne permet pas son indication actuelle de paiement qui exige l'essai préalable de dexamphétamine ou de méthylphénidate. Cette utilisation en 1^{re} intention concorde par ailleurs avec les données probantes et les lignes de pratique américaines et européennes. Les psychostimulants à base d'amphétamine ou de méthylphénidate posent un risque d'augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque, qui constituent des effets indésirables préoccupants pour les cliniciens, particulièrement chez les patients qui présentent des comorbidités cardiovasculaires. Une tachyphylaxie peut également être observée avec ces traitements. De plus, le risque d'abus associé à ces médicaments, quoique peu probable dans cette population de patients, selon les cliniciens, reste à considérer dans le choix du traitement. Par ailleurs, inquiets de la perception sociale associée à l'utilisation de ces médicaments, les patients sont parfois réticents à en prendre. Enfin, pour une majorité de patients, une polypharmacie à base de psychostimulants et d'antidépresseurs est nécessaire afin de traiter à la fois la SDE et la cataplexie.

Les cliniciens consultés estiment qu'il existe un réel besoin d'options thérapeutiques additionnelles capables d'exercer un meilleur contrôle des signes et symptômes tout au long de la maladie. L'ajout d'options de traitement permettrait d'individualiser davantage la thérapie. Ils ont également mentionné qu'une gestion satisfaisante de la SDE demeure un défi avec les thérapies actuelles. Des traitements pouvant être utilisés en monothérapie, ayant un mécanisme d'action ou un profil d'effet indésirable plus favorable, notamment sur le plan des risques cardiovasculaires, ou présentant un risque d'abus moindre que ceux offerts actuellement seraient souhaitables.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les cliniciens considèrent que la réponse obtenue avec le pitolisant est cliniquement significative, aussi bien pour la réduction de la SDE que pour celle de la cataplexie et qu'il s'agit d'un médicament qui semble bien toléré. Les données présentant la proportion de patients dont la somnolence est normalisée sont jugées cliniquement pertinentes, bien qu'il s'agisse de données exploratoires. L'absence de données comparatives avec les autres traitements usuels ne pose pas problème dans l'interprétation des résultats; la comparaison du pitolisant avec le placebo est considérée comme suffisante pour évaluer son efficacité. L'absence d'effets indésirables cardiovasculaires ainsi qu'un risque d'abus possiblement moindre sont vus comme des avantages potentiels en comparaison des psychostimulants. Bien qu'un signal d'augmentation du nombre de dépressions ait été observé, possiblement en lien avec le pitolisant, ce risque ne serait pas un aspect décisif limitant l'usage de ce médicament. Une attention particulière devra toutefois être portée afin de mitiger cet effet indésirable possible chez les patients qui recevront le pitolisant en clinique, particulièrement chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques.

Ainsi, le pitolisant pourrait devenir, selon les cliniciens, une option additionnelle intéressante pour le traitement de la narcolepsie chez des patients souffrant de SDE ou de cataplexie légère à modérée, pour qui une monothérapie est souhaitée, puisqu'il est le seul médicament ayant une indication pour ces 2 signes et symptômes. Cela pourrait faciliter la prise de médicaments pour le patient et diminuer les interactions médicamenteuses susceptibles de survenir avec une polythérapie. Ils sont d'avis que son utilisation en monothérapie ne serait pas un traitement de 1^{re} intention approprié pour les patients ayant une narcolepsie grave, très invalidante. Cependant, en raison de son mécanisme d'action qui diffère de celui des autres traitements offerts, il pourrait être utilisé en traitement de 2^e ou 3^e intention ainsi qu'en ajout à d'autres thérapies, lorsque la réponse obtenue avec celles-ci n'est pas satisfaisante.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La narcolepsie est une condition peu fréquente. Plusieurs comorbidités l'accompagnent, ce qui complique son diagnostic et sa prise en charge. La narcolepsie ne se guérit pas; le but des traitements est de diminuer l'impact de la maladie sur la capacité des patients à fonctionner.
- Les 2 classes de médicaments le plus souvent prescrits pour la narcolepsie sont les psychostimulants et les antidépresseurs qui ciblent respectivement la somnolence diurne excessive et la cataplexie. Ils sont fréquemment combinés pour agir à la fois sur ces 2 aspects. Des données probantes sont manquantes pour établir l'efficacité et l'innocuité de certains traitements, notamment les antidépresseurs, ce qui limite les comparaisons possibles.
- L'utilisation des psychostimulants peut poser un risque d'abus et causer des effets indésirables cardiovasculaires, lesquels sont importants à considérer compte tenu des comorbidités présentes chez les patients narcoleptiques. De plus, certains patients peuvent avoir des préoccupations concernant la prise de psychostimulants.
- Il existe un besoin de médicament ayant un mécanisme d'action différent et un profil d'efficacité et d'innocuité plus favorable que les thérapies actuelles et pouvant s'utiliser en monothérapie chez les patients ayant une somnolence diurne excessive et une cataplexie. Cela pourrait

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

permettre notamment de mieux individualiser le traitement et d'améliorer le contrôle sur la maladie.

- Le pitolisant est le seul médicament ayant une indication de Santé Canada pour le traitement de la somnolence diurne excessive ou de la cataplexie chez les adultes atteints de narcolepsie. Il possède un mécanisme d'action différent de celui des autres médicaments habituellement utilisés.
- Les études cliniques HARMONY I et HARMONY CTP sont de bonne qualité méthodologique. Elles permettent respectivement de conclure qu'un traitement de courte durée par le pitolisant est supérieur à un placebo pour la réduction de la somnolence diurne excessive et des épisodes de cataplexie. Selon les cliniciens, cette comparaison avec le placebo est jugée suffisante pour évaluer l'efficacité du pitolisant.
- L'étude HARMONY I n'a pas pu conclure à la non-infériorité du pitolisant comparativement au modafinil. Les résultats de la MAEnR visant à évaluer la non-infériorité du pitolisant comparativement au modafinil n'ont pas été retenus, car cette étude montre un risque élevé de biais.
- Il n'existe aucune donnée concluante permettant de comparer le pitolisant à d'autres traitements usuels de la narcolepsie.
- Le pitolisant est un médicament qui semble bien toléré. Les cliniciens consultés ont toutefois mentionné qu'ils porteront une attention particulière à la survenue d'effets indésirables psychiatriques, puisque des cas de dépression, dont certains sont considérés comme liés au traitement, ont été rapportés dans l'étude à plus long terme HARMONY III.
- Le pitolisant pourrait être associé à un risque d'abus et à des effets indésirables cardiovasculaires moindres en comparaison des psychostimulants.
- Selon les cliniciens consultés, le pitolisant pourrait devenir une option de traitement additionnelle de 1^{re} intention pour des patients ayant une somnolence diurne excessive ou de la cataplexie légère à modérée, chez qui une monothérapie est souhaitable. Il pourrait également être administré, en cas d'échec des traitements usuels, seul ou en ajout à ceux-ci.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du pitolisant est reconnue pour le traitement de la somnolence diurne excessive ou de la cataplexie chez des patients atteints de narcolepsie.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que les résultats des études HARMONY I et HARMONY CTP permettent de reconnaître que le pitolisant est efficace à court terme. Les améliorations observées quant à la réduction de la somnolence diurne excessive et de la fréquence des épisodes de cataplexie sont statistiquement et cliniquement significatives, comparativement au placebo.
- Bien qu'exploratoires, les résultats portant sur la proportion de patients ayant vu leur somnolence se normaliser sont considérés comme cliniquement pertinents.
- Les données de la qualité de vie des études HARMONY I et HARMONY CTP ne montrent pas d'amélioration significative en faveur du pitolisant, ce qui est, selon les membres, un

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

résultat attendu compte tenu de la courte durée de l'étude.

- Il n'existe aucune donnée concluante permettant de comparer le pitolisant à d'autres traitements usuels de la narcolepsie. Bien que ce soit une limite, les membres sont d'avis que cette absence de données comparatives ne constitue pas un obstacle à la reconnaissance de la valeur thérapeutique du pitolisant.
- Les membres considèrent que le pitolisant est un médicament sécuritaire qui semble bien toléré. L'absence d'effets indésirables cardiovasculaires documentée dans les études ainsi qu'un risque possiblement moindre d'abus sont vus comme des avantages potentiels du pitolisant comparativement aux psychostimulants.
- Les membres considèrent que le besoin de santé à combler est important. Le pitolisant représente une option de traitement additionnelle avec un mécanisme d'action distinct pour les patients ayant une somnolence diurne excessive avec ou sans cataplexie. Il peut être utilisé en monothérapie.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti du pitolisant et de ses principaux comparateurs ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de la SDE ou de la cataplexie chez les adultes atteints de narcolepsie se trouvent dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

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

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement mensuel ^c
Pitolisant (chlorhydrate de), Co. Wakix ^{MC}	10 à 40 mg par jour	█ \$/5 mg █ \$/20 mg	█ à █ \$
COMPARATEURS POUR LE TRAITEMENT DE LA SDE			
Modafinil, Co. Versions génériques	100 à 200 mg, 2 fois par jour	0,32 \$/100 mg	19 à 38 \$
Dexamphétamine (sulfate de), Caps. L.A. Dexédrine ^{MC} et versions génériques	10 à 60 mg par jour	0,81 \$/10 mg 0,99 \$/15 mg	24 à 119 \$
Dexamphétamine (sulfate de), Co. Dexédrine ^{MC} et versions génériques	5 à 20 mg, 2 à 3 fois par jour	0,51 \$/5 mg	30 à 183 \$
Méthylphénidate (chlorhydrate de), Co. Ritalin ^{MC} et versions génériques	5 à 20 mg, 2 à 3 fois par jour	0,09 \$/5 mg 0,22 \$/10 mg 0,27 \$/20 mg	6 à 26 \$
Méthylphénidate (chlorhydrate de), Co. L.A. Ritalin SR ^{MC} et versions génériques	20 à 60 mg par jour	0,28 \$/20 mg	8 à 25 \$
COMPARATEURS POUR LE TRAITEMENT DE LA CATAPLEXIE^d			
Clomipramine (chlorhydrate de) ^e , Co. ou Caps. Anafranil ^{MC} et versions génériques	25 à 200 mg par jour	0,29 \$/10 mg 0,34 \$/25 mg 0,63 \$/50 mg	10 à 75 \$
Fluoxétine (chlorhydrate de) ^e , Caps. Prozac ^{MC} et versions génériques	20 à 60 mg par jour	0,34 \$/10 mg 0,33 \$/20 mg 0,66 \$/40 mg 0,99 \$/60 mg	10 à 30 \$
Venlafaxine (chlorhydrate de) ^e , Caps. L.A. Effexor XR ^{MC} et versions génériques	37,5 à 225 mg par jour	0,09 \$/37,5 mg 0,18 \$/75 mg 0,19 \$/150 mg	3 à 11 \$

Caps. : Capsule; Co. : Comprimé; L.A. : Longue action; SDE : Somnolence diurne excessive.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou l'usage clinique courant.

b Prix de vente garantis soumis par le fabricant ou ceux de la *Liste des médicaments* (septembre, 2022).

c Ce calcul présume une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d En pratique, d'autres antidépresseurs peuvent être utilisés. Seuls les plus fréquemment prescrits figurent au tableau.

e Médicament non homologué par Santé Canada pour la cataplexie, mais inscrit à la section régulière de la *Liste des médicaments* et employé en pratique clinique.

Il convient de mentionner que la pharmacothérapie pour la cataplexie s'ajoute généralement au traitement de la SDE, ce qui n'est pas forcément le cas du pitolisant, qui pourrait être utilisé en monothérapie pour traiter la SDE et la cataplexie.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Les 4 analyses soumises par le fabricant ont entre autres pour objectif d'estimer les ratios coût-utilité incrémentaux (RCUI) du pitolisant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

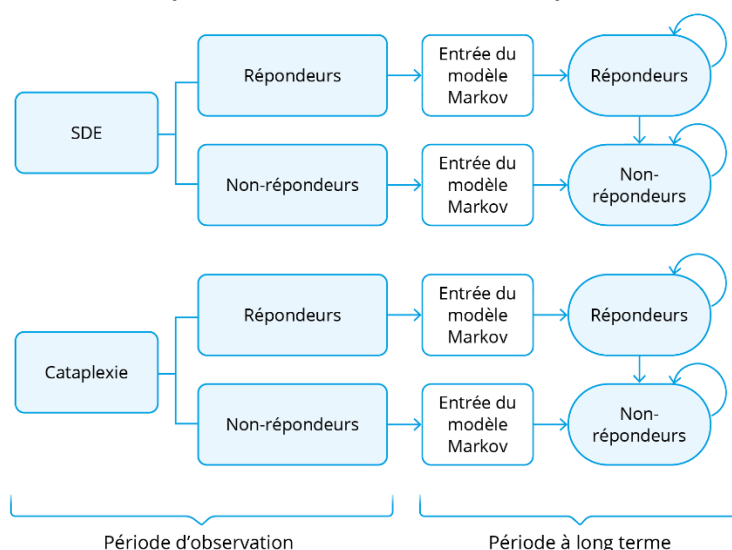
Pour le traitement de la SDE sans cataplexie, il est comparé d’une part aux soins standards (le modafinil, le méthylphénidate ainsi que 2 dérivés de l’amphétamine, la dexamphétamine et la lisdexamfétamine) et, d’autre part, aux meilleurs soins de soutien (MSS) tels que les siestes programmées et une hygiène de sommeil optimisée. Seule la comparaison avec le modafinil a été considérée par l’INESSS, en l’absence de données cliniques comparatives entre le pitolisant et d’autres stimulants.

Pour le traitement de la SDE avec cataplexie, le pitolisant est comparé aux antidépresseurs (imipramine, désipramine, clomipramine, fluoxétine, venlafaxine) en combinaison avec les soins standards de la SDE. Il est également comparé aux MSS. Seule cette dernière analyse a été considérée en l’absence de données cliniques comparatives de qualité méthodologique acceptable entre le pitolisant et les antidépresseurs.

Les analyses retenues :

- se basent sur un arbre décisionnel pour une période d’observation de 8 semaines suivi d’un modèle de Markov à 2 états de santé selon lesquels le statut de réponse correspond à la normalisation ou non de la condition du patient. Il est représenté par la figure suivante;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



- portent sur un horizon temporel de 70 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s’appuient notamment sur des données d’efficacité tirées d’une MAenR (Lehert 2020) comparant le pitolisant au modafinil pour la SDE sans cataplexie et d’une analyse *post hoc* (Davis 2021) pour la comparaison avec les MSS en contexte de SDE avec cataplexie. L’efficacité est atténuée au fil des années selon le taux d’arrêt du pitolisant;
- retiennent des valeurs d’utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire SF-36, tirées d’une cohorte de patients atteints de narcolepsie (Teixeira 2004) et reconverties sur la base du questionnaire EQ-5D (Ara 2008);
- sont réalisées selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux du Québec, dans laquelle sont considérés les coûts d’acquisition des médicaments, ainsi que les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l’INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l’accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

coûts associés au suivi médical. Une analyse de scénario a exploré la perspective sociétale dans laquelle s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité.

Selon le fabricant, le pitolisant est [REDACTED] (c'est-à-dire qu'il génère [REDACTED] de QALY et [REDACTED] de coûts) comparativement au modafinil pour la SDE sans cataplexie selon une approche déterministe. Son RCUI est d'environ [REDACTED] \$/QALY gagné par rapport aux MSS, pour la SDE avec cataplexie.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de ces analyses est adéquate. La structure du modèle et les bénéfices cliniques retenus se limitent aux patients présentant ou non une normalisation de leur état de santé, ce qui est conservateur. De plus, la division de la population en sous-groupes selon la présence ou non de cataplexie est pertinente en raison du délai d'obtention du diagnostic associé à la narcolepsie. L'INESSS a cependant relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI. Parmi les modifications effectuées qui ont le plus d'influence sur le RCUI, on compte les suivantes :

- Qualité de vie et utilité : Les références du fabricant ne sont pas récentes ni spécifiques au pitolisant, et la population n'est pas québécoise. Cependant, en l'absence de meilleures données et d'outils de mesure de la qualité de vie adaptés aux particularités de la narcolepsie, il est difficile d'apprécier l'ampleur des bénéfices et leur impact sur la qualité de vie des patients. De fait, l'INESSS juge plus approprié de présenter les résultats de son analyse sans scénario de base et de faire varier la valeur d'utilité des « non-répondeurs » selon 2 scénarios exploratoires. À partir d'une méta-analyse (Tadrous 2021), il ne considère dans son scénario inférieur que les bornes inférieures des différentes dimensions de la qualité de vie chez des patients atteints de narcolepsie. De même, il ne considère que les bornes supérieures dans son scénario supérieur.
- Taux d'arrêt : Le fabricant considère les taux d'arrêt de traitement comme une perte d'efficacité et a appliqué un taux similaire au pitolisant et aux MSS. Sur la base des données d'HARMONY III, l'INESSS a ajusté les taux en réduisant de moitié celui des MSS par rapport à celui du pitolisant.
- Taux de réponse : Dans son analyse, le fabricant a utilisé les résultats tirés d'une analyse *post hoc* précédemment mentionnée, issus des études HARMONY I et HARMONY CTP (Davis 2021). Toutefois, cette analyse se concentre sur une population dont la maladie est un lourd fardeau, ce qui n'est pas entièrement représentatif de celle qui pourrait être admissible à un traitement au pitolisant advenant son inscription au Québec. Les taux de réponse provenant de tous les sujets de l'étude HARMONY CTP ont plutôt été retenus en contexte de cataplexie. De plus, des taux de réponse réduits à [REDACTED] % et à [REDACTED] % pour le pitolisant et les MSS, respectivement, ont été explorés, puisque le score *Clinical Global Impression of Change* (CGI-C) utilisé dans la modélisation est considéré comme un paramètre inadéquat.
- Perspective sociétale : Alors que le fabricant utilise la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux dans son scénario de base, l'INESSS privilégie la perspective sociétale pour cette analyse. Toutefois, les études portant sur la perte de productivité et présentant un devis et une validité externe adéquats sont peu nombreuses. En l'absence de meilleures sources de données, celles que le fabricant a utilisées dans son scénario alternatif ont été conservées. Des ajustements ont tout de même été effectués : l'absentéisme a été augmenté de [REDACTED] jours à 33 jours (Flores 2016) tandis que le présentéisme a été retiré, puisque la méthode utilisée ne semble pas appropriée dans un contexte de narcolepsie et qu'elle pourrait constituer un double compte avec les valeurs d'utilité employées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

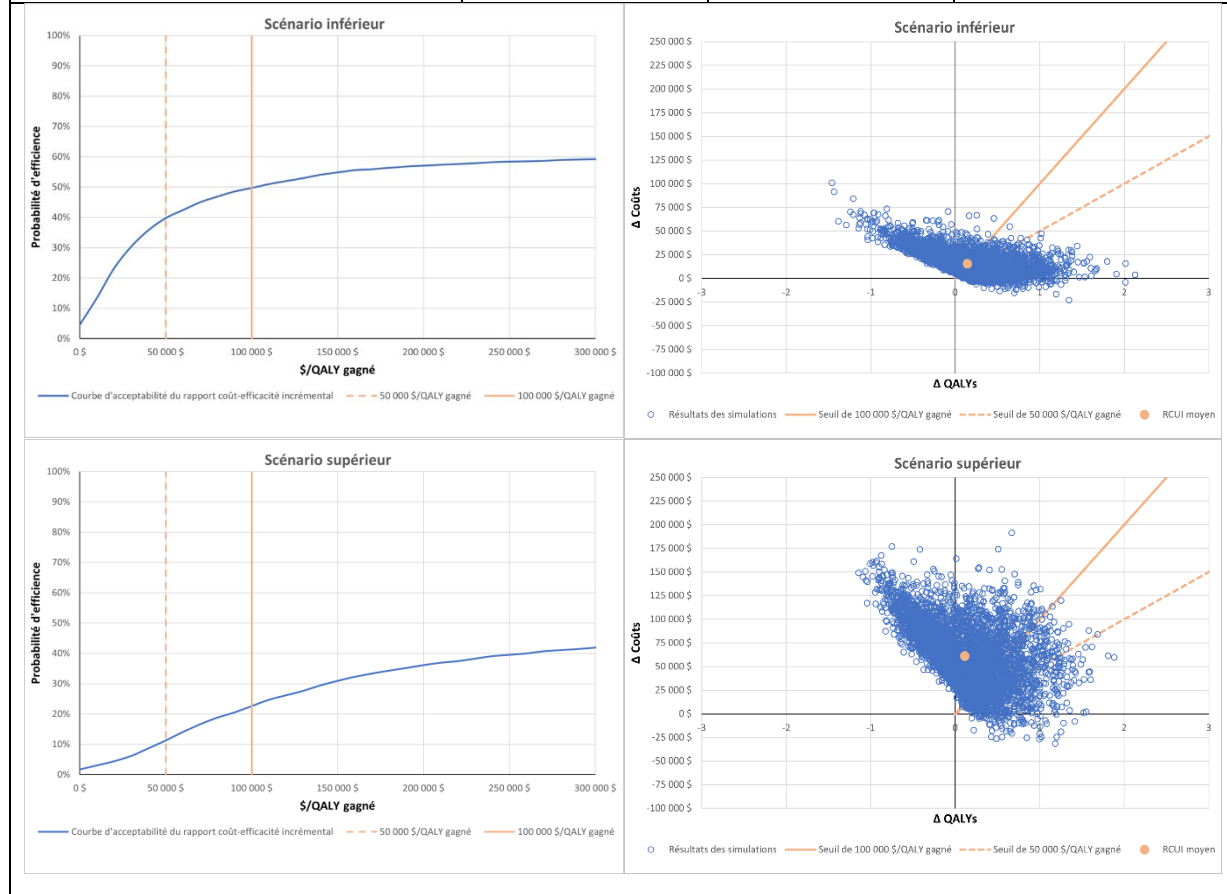
De plus, une limite importante a été relevée. Le fabricant n'a pas considéré de traitements subséquents dans son modèle. Toutefois, d'après les experts consultés, l'INESSS note qu'en pratique, plusieurs alternatives sont essayées en cas d'inefficacité ou d'intolérance. Il est difficile d'estimer l'ampleur de cette limite, mais il est attendu que les RCUI soient possiblement sous-estimés.

À la suite de l'évaluation effectuée par l'INESSS, puisque les résultats de l'analyse de non-infériorité de l'étude HARMONY I ne sont pas concluants, l'INESSS n'est pas en mesure actuellement de statuer que les bénéfices cliniques du pitolisant sont similaires ou incrémentaux comparativement à ceux du modafinil en contexte de SDE sans cataplexie. Ainsi, comme le fabricant, l'INESSS estime qu'avec les données présentées, le pitolisant est [REDACTED] (c'est-à-dire qu'il génère [REDACTED] de QALY et [REDACTED] de coûts) comparativement au modafinil pour la SDE sans cataplexie selon une approche déterministe.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le pitolisant aux meilleurs soins de soutien pour le traitement de la cataplexie chez les adultes atteints de narcolepsie

	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT			
APPROCHE DÉTERMINISTE			
APPROCHE PROBABILISTE ^b			
INESSS – SCÉNARIO INFÉRIEUR^c			
APPROCHE PROBABILISTE ^{b, d}	0,14	15 587 \$	110 778 \$ ^e
INESSS – SCÉNARIO SUPÉRIEUR^f			
APPROCHE PROBABILISTE ^{b, d}	0,11	61 150 \$	551 254 \$ ^e



Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- Traitement qui génère [REDACTED] QALY et qui est [REDACTED] coûteux que son comparateur.
- Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs tirées de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.
- Ce scénario considère les taux de réponse au traitement limités aux patients ayant la meilleure amélioration selon le CGI-C (HARMONY CTP) et les bornes inférieures des données sur la qualité de vie (Tadrous 2021).
- D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant aux différents éléments de la perte de productivité et à la consommation moyenne quotidienne de comprimés du pitolisant.
- L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact important sur les résultats. Selon une approche déterministe, le RCUI serait de 210 015 et 1 034 711 \$/QALY gagné, pour le scénario inférieur et supérieur, respectivement.
- Ce scénario considère les taux de réponse d'HARMONY CTP et les bornes supérieures de la qualité de vie (Tadrous 2021).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, il appert que le RCUI moyen varie de 110 778 \$/QALY à 551 254 \$/QALY gagné, selon une perspective sociétale.

Pour obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, un prix de vente garanti inférieur de 67 et 62 % doit respectivement être présumé selon le scénario supérieur.

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

Les psychostimulants, qui sont fréquemment utilisés pour traiter la SDE, peuvent poser un risque d'abus dans le cas de certains patients. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un risque élevé dans cette population de patients, de l'avis des cliniciens consultés, il doit être pris en considération dans le choix de la thérapie. Le pitolisant pourrait devenir une option de traitement au potentiel d'abus inférieur à celui d'autres traitements, notamment les amphétamines (Setnik 2020).

La narcolepsie est associée à plusieurs comorbidités, à une utilisation accrue de médicaments et de ressources en soins de santé, à un risque supérieur d'accidents et de mortalité (Quadeckers, Bassetti, Mohammadi, Jennum 2009, McCall 2020, Jennum 2013, Jennum 2017, Ohayon). De plus, comme les patients en témoignent, la maladie peut être très invalidante pour certains et affecter leur capacité à travailler ou à se scolariser, leur productivité et leur qualité de vie (Jennum 2009, Flores). De façon générale, un traitement optimal devrait exercer un meilleur contrôle de la maladie et entraîner une diminution de ses conséquences, par exemple sur l'utilisation des médicaments et des ressources en soins de santé ou les risques d'accident. Un traitement optimal pourrait aussi permettre aux patients de poursuivre leurs activités personnelles, académiques ou professionnelles et de retrouver une qualité de vie plus satisfaisante. Il n'existe cependant pas de données en ce sens pour le pitolisant et il est probable qu'un tel effet serait difficilement démontrable et quantifiable pour certaines activités (Maski 2021b).

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription du pitolisant pour le traitement de la SDE ou de la cataplexie associée à de la SDE chez des patients adultes atteints de narcolepsie. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)			
	Fabricant		INESSS	
	Sans cataplexie	Avec cataplexie ^a	Sans cataplexie	Avec cataplexie ^b
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT				
Nombre annuel d'ordonnances de 30 jours (sur 3 ans)	■, ■ et ■	■, ■ et ■	2 614, 2 750 et 2 888	900, 996 et 1 099
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS				
Parts de marché actuelles				
Dexamphétamine	■ %	■ %	5,4 %	5,3 %
Méthylphénidate ^c	■ %	■ %	47,4 %	45,9 %
Modafinil	■ %	■ %	26,3 %	25,5 %
Oxybate de sodium ^{c, d}	■ %	■ %	s. o.	3,0 %
Lisdexamfétamine ^{c, d}	■ %	■ %	13,5 %	13,1 %
Amphétamine ^c	■ %	■ %	7,3 %	7,1 %
Parts de marché du pitolisant (sur 3 ans)	■, ■ et ■ % (± 20 %)	■, ■ et ■ % (± 20 %)	1,2, 3,7 et 7,0 % (± 25 %)	1,8, 5,8 et 11,0 % (± 25 %)
Principale provenance de ces parts de marché (proportionnelles au marché)	Psychostimulants et oxybate de sodium		Psychostimulants	Anticataplectiques ^b
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT				
Coût moyen par ordonnance de 30 jours				
Pitolisant	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Dexamphétamine	■ \$	■ \$	84 \$	101 \$
Méthylphénidate ^c	■ \$	■ \$	29 à 87 \$	47 à 105 \$
Modafinil	■ \$	■ \$	41 \$	59 \$
Oxybate de sodium ^{c, d}	■ \$	■ \$	s. o.	1 386 \$
Amphétamine ^c	s. o.	s. o.	43 \$	61 \$
Lisdexamfétamine ^c	■ \$	■ \$	101 \$	119 \$

- a Selon le fabricant, à l'exception du pitolisant, les anticataplectiques utilisés (et leur pondération) seraient l'imipramine (■ %), la désipramine (■ %), la clomipramine (■ %), la fluoxétine (■ %), la venlafaxine (■ %) et l'oxybate de sodium (■ %). De plus, une certaine proportion de patients serait sans traitement (■ %). Le coût moyen pondéré est d'environ 126 \$ pour 1 ordonnance standardisée à 30 jours lorsque l'oxybate de sodium est exclu.
- b Selon les données de facturation de la RAMQ portant sur la période de référence du 1^{er} juillet 2021 au 30 juin 2022, les anticataplectiques utilisés en pratique seraient la clomipramine, la duloxétine, la fluoxétine, l'imipramine, l'oxybate de sodium et la venlafaxine. En excluant l'oxybate de sodium (patient d'exception) et l'imipramine (à des fins de simplification), et en utilisant les parts de marché respectives des différents comparateurs, le coût moyen pondéré est d'environ 18 \$ pour 1 ordonnance standardisée à 30 jours.
- c Traitements qui n'ont pas l'indication de la SDE chez les adultes atteints de narcolepsie reconnue par Santé Canada, à l'exception du méthylphénidate. Pour ce dernier, seuls le Ritalin^{MC}, le Ritalin SR^{MC} et les versions génériques ont l'indication officielle, ce qui n'est pas le cas de Biphentin^{MC} ainsi que de Concerta^{MC} et ses génériques.
- d Accès dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ.

Selon le fabricant, le pitolisant serait utilisé pour ■ ordonnances de 30 jours, ce qui aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ pour la RAMQ. Cette dépense additionnelle concerne l'ensemble de la population visée par l'indication du pitolisant. Plus précisément, les coûts supplémentaires seraient de ■

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

et ■ \$, pour les adultes atteints de narcolepsie avec SDE sans cataplexie et ceux avec cataplexie, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées à l'égard des parts de marché attendues du médicament à l'étude sont considérées comme étant plausibles par les experts consultés par l'INESSS. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Par ailleurs, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès et a réalisé son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. Les différences entre les 2 approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées plus bas :

- Nombre annuel d'ordonnances : Dans l'analyse de l'INESSS, le nombre annuel d'ordonnances est basé sur les données de facturation de la RAMQ entre juillet 2015 et juin 2022 chez les patients ayant un diagnostic de narcolepsie. Un volume inférieur d'ordonnances de 30 jours a été observé par rapport à celui utilisé par le fabricant pour les patients qui présentent seulement de la SDE.
- Parts de marché des comparateurs : La distribution des parts de marchés diffère entre ce que le fabricant stipule et les données de facturation de la RAMQ pour les traitements de la SDE et les anticataplectiques, comme indiqué dans le tableau des principales hypothèses. Ce constat a également été validé par les cliniciens consultés.
- Coût moyen par ordonnance : pour l'ensemble des comparateurs, l'INESSS a utilisé des coûts moyens par ordonnance standardisée généralement inférieurs à ceux du fabricant, excepté pour le pitolisant, ce qui a pour effet d'augmenter les dépenses additionnelles associées à ce dernier.

Certains comparateurs pertinents peuvent être utilisés pour le traitement de plusieurs maladies. Il s'agit d'une limite de l'analyse de l'impact budgétaire, relevée par le fabricant et par l'INESSS. Par conséquent, les ordonnances associées aux antidépresseurs ont été retirées des données lorsqu'un diagnostic tel que le trouble de l'anxiété généralisée ou un épisode de dépression majeure était présent chez un patient.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de Wakix^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la somnolence diurne excessive ou de la cataplexie chez les adultes atteints de narcolepsie (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nombre d'ordonnances	48	160	323	531 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ	45 347 \$	151 676 \$	307 002 \$	504 025 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^e			418 593 \$
	Scénario supérieur ^f			589 456 \$

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, les établissements de santé ainsi que certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais d'une franchise et coassurance.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Ce nombre d'ordonnances est associé à un nombre théorique approximatif de 45 patients distincts qui auraient amorcé le traitement sur 3 ans.
- d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 25 % des parts de marché attendues du pitolisant.
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % des parts de marché attendues du pitolisant.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 500 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du pitolisant pour l'ensemble de la population visée par son indication. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 531 ordonnances de 30 jours seraient remboursées au cours de ces années. Plus précisément, l'INESSS s'attend à ce que les coûts supplémentaires soient d'environ 340 000 et 160 000 \$, pour les adultes atteints de narcolepsie avec SDE sans cataplexie et ceux avec cataplexie, respectivement.

À partir de l'analyse pharmacoéconomique, il a été établi qu'un prix de vente garanti inférieur de 67 et 62 % permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, respectivement, pour le traitement de la cataplexie. Lorsque ces pourcentages sont appliqués aux estimations budgétaires pour l'ensemble de la population, il appert que des coûts additionnels de 126 616 à 154 781 \$ seraient plutôt présumés sur le budget de la RAMQ.

Par ailleurs, les résultats décrits ci-dessus tiennent compte de comparateurs qui n'ont pas l'indication reconnue par Santé Canada ou qui sont uniquement accessibles dans le cadre de la mesure du patient d'exception. L'INESSS a fait ce choix, puisqu'ils représentent environ 44 % du marché pour la SDE et la totalité du marché pour la cataplexie (pour la période de référence du 1^{er} juillet 2021 au 30 juin 2022). Un scénario supplémentaire prenant en compte seulement les médicaments ayant l'indication reconnue a été exploré. Des coûts additionnels d'environ 560 000 \$ seraient attendus sur 3 ans, pour le traitement de la SDE ou de la cataplexie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Les effets indésirables cardiovasculaires et le risque d'abus sont les principales préoccupations des cliniciens concernant l'utilisation des psychostimulants. Ceux-ci forment, avec les antidépresseurs, la base du traitement de la narcolepsie.
- L'accès à de nouveaux traitements ayant un mécanisme d'action différent, un profil d'efficacité et d'innocuité plus favorable que les thérapies actuelles, permettant une meilleure individualisation du traitement ainsi qu'un usage en monothérapie pour les patients ayant une somnolence diurne excessive et une cataplexie serait souhaitable.
- De bonne qualité méthodologique, les études cliniques HARMONY I et HARMONY CTP ont permis respectivement de conclure qu'un traitement de courte durée par le pitolisant réduit la somnolence diurne excessive et la fréquence des épisodes de cataplexie de façon cliniquement et statistiquement significative par rapport à un placebo.
- Les résultats de l'étude HARMONY I visant à évaluer la non-infériorité du pitolisant comparativement au modafinil ne sont pas concluants et ceux de la MAenR ayant un objectif similaire n'ont pas été retenus, car cette étude montre un risque élevé de biais.
- Le pitolisant présente un faible potentiel d'effets indésirables graves et aucun effet cardiovasculaire n'a été observé. Une attention particulière devra être portée en clinique afin de mitiger, le cas échéant, l'augmentation du risque de dépression possiblement en lien avec le pitolisant, bien que celui-ci ne soit pas préoccupant.
- Selon les cliniciens consultés, le pitolisant représenterait une option de traitement de 1^{re} intention additionnelle pour les patients ayant une somnolence diurne excessive ou de la cataplexie légère à modérée, pour qui une monothérapie est souhaitable. Il pourrait également être utilisé seul ou en ajout aux thérapies usuelles lorsque la réponse à celles-ci n'est pas satisfaisante.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition du pitolisant est [REDACTED] que celui de tous les comparateurs utilisés pour la SDE ou la cataplexie, à l'exception de l'oxybate de sodium. Ce dernier n'est toutefois pas inscrit sur les *Listes des médicaments*.
- Pour évaluer l'efficacité du pitolisant chez les patients souffrant de SDE, seule l'analyse coût-utilité le comparant au modafinil a été retenue. L'analyse de non-infériorité de l'étude HARMONY I n'étant pas concluante, il n'est pas possible à l'INESSS de statuer que les bénéfices cliniques du pitolisant sont similaires ou incrémentaux comparativement à ceux du modafinil. Le coût d'acquisition du pitolisant est [REDACTED] comparativement à celui du modafinil.
- L'évaluation de l'efficacité du pitolisant chez les patients atteints de cataplexie est complexe. Lorsque l'analyse coût-utilité en comparaison des meilleurs soins de soutien est retenue, malgré une variation des valeurs d'utilité, les RCUI sont élevés. Une baisse de 67 à 62 % du prix de vente garanti doit être présumée selon le scénario supérieur afin d'atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, respectivement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- Le pitolisant pourrait devenir une option de traitement de la somnolence diurne excessive ou de la cataplexie chez des adultes atteints de narcolepsie présentant un potentiel moins grand d'abus que d'autres traitements, notamment les amphétamines.
- Bien qu'un traitement par le pitolisant pourrait exercer chez certains patients narcoleptiques un meilleur contrôle de leur maladie, il n'existe pas de données indiquant qu'il pourrait exercer une influence à la baisse sur les comorbidités, l'utilisation accrue de médicaments et de ressources en soins de santé ou le risque supérieur d'accidents et de mortalité.

Fardeau budgétaire

- Des coûts additionnels d'environ 500 000 \$ seraient attendus sur le budget de la RAMQ au cours des 3 prochaines années, pour 531 ordonnances de 30 jours.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ayant exercé leur droit de vote sont unanimement d'avis d'inscrire Wakix^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la somnolence diurne excessive ou de la cataplexie chez des adultes atteints de narcolepsie.

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

Motifs de la position unanime

- Le pitolisant est statistiquement et cliniquement plus efficace que le placebo pour réduire la somnolence diurne excessive et la cataplexie à court terme.
- Les membres sont d'avis que le profil d'innocuité du pitolisant semble acceptable.
- Il n'existe pas de données concluantes comparant le pitolisant au modafinil ou suggérant que son utilisation apporte une amélioration de la qualité de vie. Cependant, les membres estiment que cela ne nuit pas à l'appréciation de son efficacité.
- Le pitolisant représente, de l'avis des membres, une option de traitement supplémentaire pour les patients ayant une somnolence diurne excessive ou de la cataplexie légère à modérée. Il pourrait également être une option en cas d'échec des autres traitements usuels, utilisé seul ou en combinaison avec ceux-ci. Le pitolisant pourrait s'utiliser en monothérapie chez les patients ayant de la somnolence diurne excessive et de la cataplexie.
- Selon les membres, le pitolisant est une option non efficiente en comparaison du modafinil pour la SDE seule et des meilleurs soins de soutien en contexte de cataplexie.
- L'inscription du pitolisant sur les *Listes des médicaments* engendrerait des coûts additionnels modérés sur le budget de la RAMQ. Le coût d'acquisition est tout de même plus élevé lorsque comparé aux autres options de traitement.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du pitolisant pour le traitement de la somnolence diurne excessive ou de la cataplexie chez des adultes atteints de narcolepsie constituerait une décision responsable, juste

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Lors de l'évaluation de Wakix^{MC}, la nécessité de modifier l'indication de paiement du modafinil a été mise en lumière. En effet, l'obligation d'un essai antérieur de dexamphétamine ou de méthylphénidate tel qu'actuellement exigé dans le critère pose problème, car cela ne concorde pas avec les données probantes et les lignes de pratique (Bassetti, Maski 2021a). Puisque ce critère s'appuie sur des considérations économiques et que des versions génériques du modafinil sont offertes, une modification de l'indication reconnue de modafinil ([INESSS 2006](#)) est recommandée. La recommandation de modification de l'indication du modafinil par l'INESSS est publiée dans les présents travaux.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **American Academy of Sleep Medicine.** International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3). Darien, Illinois : American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- **Ara R, Brazier J.** Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF-36 Dimension Scores into a Mean EQ-5D Preference-Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available). *Value in Health* 2008;11(7):1131-43.
- **Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, et coll.** European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol* 2021;28(9):2815-30.
- **Dauvilliers Y, Arnulf I, Szakacs Z, et coll.** Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study. *Sleep* 2019, 42(11): zsz174.
- **Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, et coll.** Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2013;12:1068–75.
- **Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, et coll.** Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001;57(11):2029-33.
- **Davis CW, Kallweit U, Schwartz JC, et coll.** Efficacy of pitolisant in patients with high burden of narcolepsy symptoms: pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies. *Sleep Medicine* 2021;81:210-7.
- **Flores NM, Villa KF, Black J, et coll.** The Humanistic and Economic Burden of Narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2016;12:401-7.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Alartec^{MC} – Hypersomnolence diurne secondaire au syndrome d'apnée ou d'hypopnée du sommeil. Québec. Qc :INESSS;2006. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/alartec-71.html>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Xyrem^{MC} – Traitement de la cataplexie associée à la narcolepsie. Québec. Qc :INESSS;2009. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/xyrem-750.html>
- **Jennum P, Ibsen R, Knudsen S, et coll.** Comorbidity and mortality of narcolepsy: a controlled retro- and prospective national study. *Sleep* 2013;36(6):835-40.
- **Jennum P, Knudsen S, Kjellberg J.** The economic consequences of narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):240-5.
- **Jennum P, Thorstensen EW, Pickering L, et coll.** Morbidity and mortality of middle-aged and elderly narcoleptics. *Sleep Med* 2017;36:23-28.
- **Johns M, Hocking B.** Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep* 1997;20:844-9
- **Krahn LE, Arand DL, Avidan AY, et coll.** Recommended protocols for the multiple sleep latency test and maintenance of wakefulness test in adults: guidance from the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2021;17(12):2489–98.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Lehert P, Szoek C.** Comparison of modafinil and pitolisant in narcolepsy: a non-inferiority meta-analytical approach. *Drugs Context* 2020;9:2020-6-2.
- **Maski K, Trotti LM, Kotagal S et coll.** Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2021a;17(9):1881-93.
- **Maski K, Trotti LM, Kotagal S et coll.** Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med.* 2021b;17(9):1895-945.
- **McCall CA, Watson NF.** Therapeutic strategies for mitigating driving risk in patients with narcolepsy. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:1099-108.
- **Mohammadi S, Moosaie F, Saghazadeh A et coll.** Metabolic profile in patients with narcolepsy: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2021;81:268-84.
- **Ohayon MM, Black J, Lai C, et coll.** Increased mortality in narcolepsy. *Sleep.* 2014;37(3):439-44.
- **Quaedackers L, Pillen S, Overeem S.** Recognizing the symptom spectrum of narcolepsy to improve timely diagnosis: A narrative review. *Nat Sci Sleep* 2021;13:1083-96.
- **Setnik B, McDonnell M, Mills C et coll.** Evaluation of the abuse potential of pitolisant, a selective H3-receptor antagonist/inverse agonist, for the treatment of adult patients with narcolepsy with or without cataplexy. *Sleep* 2020;43:1-12.
- **Swick TJ.** Treatment paradigms for cataplexy in narcolepsy: past, present, and future. *Nat Sci Sleep* 2015;7:159-69.
- **Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V et coll.** Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:200-7.
- **Tadrous R, O'Rourke D, Mockler D, et coll.** Health-related quality of life in narcolepsy: A systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 2021;30(6).
- **Teixeira VG, Eaccenda JF, Douglas NJ.** Functional status in patients with narcolepsy. *Sleep Medicine* 2004;5(5):477-83.
- **Vignatelli L, D'Alessandro R, Candelise L.** Antidepressant drugs for narcolepsy. *Cochrane Database Sys Rev.* 2008(1) : CDC003724
- **Wang Y, Chen Y, Tong Y, et coll.** Heterogeneity in estimates of incidence and prevalence of narcolepsy: a systematic review and meta-regression analysis. *Neuroepidemiology* 2022. doi: 10.1159/000525282.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).