

## Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Métréleptine (Myalepta)

**Indication :** En complément d'un régime alimentaire comme traitement substitutif des complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie (LD) correspondant à un des cas de figure suivants :

- LD généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip) ou acquise (syndrome de Lawrence) confirmée chez l'adulte ou l'enfant âgé de 2 ans ou plus;
- LD partielle familiale ou acquise (syndrome de Barraquer-Simons) confirmée chez l'adulte ou l'enfant âgé de 12 ans ou plus présentant une maladie métabolique importante et persistante, chez lequel les traitements usuels n'ont pas permis d'obtenir une maîtrise suffisante sur le plan métabolique.

**Promoteur :** Medison Pharma Canada

**Recommandation finale :** Rembourser sous réserve de conditions.



## Résumé

### Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Myalepta?

Nous recommandons aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Myalepta en complément d'un régime alimentaire comme traitement substitutif des complications associées à un déficit en leptine chez les personnes atteintes de lipodystrophie (LD), sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Myalepta doit être remboursé dans le traitement de la LD généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip) ou acquise (syndrome de Lawrence) confirmée chez l'adulte ou l'enfant âgé de 2 ans ou plus présentant au moins une anomalie métabolique du diabète, une insulino-résistance ou une hypertriglycéridémie. Myalepta doit également être remboursé dans le traitement de la LD partielle familiale ou acquise confirmée chez l'adulte ou l'enfant âgé de 12 ans ou plus présentant d'importantes anomalies métaboliques, même après 12 mois ou plus d'autres traitements.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Myalepta ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un endocrinologue ou un endocrinologue pédiatre ayant une expertise dans le traitement de la LD, et si son coût est réduit. À l'instauration du traitement, Myalepta ne doit être remboursé que durant 12 mois. Le remboursement pourrait être renouvelé annuellement chez les patients dont la glycémie ou la triglycéridémie s'améliorent.

### Pourquoi formulons-nous cette recommandation?

- D'après les résultats d'un essai clinique, le traitement par Myalepta permet de réduire le taux d'hémoglobine A1C et la triglycéridémie à jeun chez les patients atteints de LD généralisée et produit les meilleurs résultats chez les patients atteints présentant une forme grave de LD partielle associée à des valeurs initiales élevées d'hémoglobine A1C et de triglycéridémie à jeun.
- Myalepta pourrait aider à maîtriser l'évolution des paramètres métaboliques, mais aucune donnée probante n'indique qu'il améliorerait la qualité de vie liée à la santé (QVLS) ni soulagerait la sensation de faim et la fatigue.
- À la lumière de notre évaluation portant sur les données d'économie de la santé, Myalepta ne représente pas une bonne valeur pour le système



## Résumé

de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Myalepta devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 136 millions de dollars sur les trois prochaines années.

### Autres renseignements

#### Qu'est-ce que la lipodystrophie?

La lipodystrophie est une affection chronique évolutive qui entraîne une modification dans le stockage du tissu adipeux dans l'organisme. Elle peut causer des lésions aux organes comme le foie, les reins et le pancréas, et avoir d'importantes répercussions sur la santé, la QVLS et l'espérance de vie. Les personnes atteintes éprouvent souvent une sensation de faim et ont parfois besoin d'aide dans les tâches quotidiennes. Il s'agit d'une maladie rare, dont la prévalence estimée est de 0,23 à 0,96 personne par million dans le cas de la LD généralisée et de 1,67 à 2,84 personnes par million dans le cas de la LD partielle.

#### Besoins non comblés en contexte de lipodystrophie

Il existe un besoin non comblé de traitements efficaces permettant de corriger le dysfonctionnement métabolique lié à la LD généralisée et à la LD partielle lorsque les traitements usuels utilisés ont échoué.

#### Combien coûte Myalepta?

Le traitement par Myalepta devrait coûter annuellement environ 1 139 730 \$ pour le flacon de 11,3 mg, 586 066 \$ pour le flacon de 5,8 mg et 293 179 \$ pour le flacon de 3 mg.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande le remboursement de la métréleptine en complément d'un régime alimentaire comme traitement substitutif des complications associées à un déficit en leptine chez les personnes atteintes de lipodystrophie (LD) correspondant à un des cas de figure suivants :

- chez l'adulte ou l'enfant âgé de 2 ans ou plus ayant reçu un diagnostic confirmé de LD généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip) ou acquise (syndrome de Lawrence);
- chez l'adulte ou l'enfant âgé de 12 ans ou plus ayant reçu un diagnostic confirmé de LD partielle familiale ou acquise (syndrome de Barraquer-Simons), chez lequel les traitements usuels n'ont pas permis d'obtenir une maîtrise suffisante sur le plan métabolique;

sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

## Justification

La LD est une maladie rare chronique, évolutive, qui engage parfois le pronostic vital et se manifeste par l'absence sélective de tissu adipeux. Les complications fréquentes sont notamment des atteintes multiviscérales possiblement irréversibles des organes comme le foie, les reins et le pancréas. Le CCEM souligne le besoin non comblé de traitements permettant d'obtenir une maîtrise suffisante sur le plan métabolique lorsque les traitements usuels de la LD, généralisée ou partielle, ont échoué.

Une étude en mode ouvert à un seul groupe (étude pilote 991265 du National Institutes of Health [NIH 991265] et étude de prolongation à long terme [NIH 20010769]) montre que le traitement par la métréleptine procure un bénéfice clinique supplémentaire chez les patients atteints de LD. Les patients admis aux essais NIH 991265 et 20010769 (N = 107) ont reçu la métréleptine pendant un maximum de 14 ans. Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité sont la variation absolue du taux d'hémoglobine A1C et la variation en pourcentage de la triglycéridémie à jeun après 12 mois par rapport aux valeurs de départ. Chez les patients atteints de LD généralisée, la métréleptine entraîne, par rapport aux valeurs de départ, une variation moyenne de -2,2 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -2,7 % à -1,6 %) du taux d'hémoglobine A1C, et de -32,1 % (IC à 95 % de -51,0 % à -13,2 %) de la triglycéridémie à jeun. Chez les patients atteints de LD partielle, la variation moyenne par rapport aux valeurs de départ est de -0,6 % (IC à 95 % de -1,0 % à -0,2 %) pour le taux d'hémoglobine A1C et de [REDACTED] pour la triglycéridémie à jeun. Cependant, les résultats les plus favorables sont observés chez les patients atteints d'une forme grave de LD partielle (définie par un taux d'hémoglobine A1C  $\geq 6,5$  % ou une triglycéridémie  $\geq 5,65$  mmol/l au départ). La variation moyenne par rapport aux valeurs de départ du taux d'hémoglobine A1C dans ce sous-groupe de patients est de -0,9 % (IC à 95 % de -1,4 % à -0,4 %) et celle de la triglycéridémie à jeun est de [REDACTED].

Les patients mettent en avant le besoin de traitements efficaces qui permettent d'améliorer les paramètres métaboliques et la QVLS, notamment la faim, la fatigue et les répercussions émotionnelles ou sociales

de l'apparence physique. D'après les données probantes issues des études NIH 991265 et 20010769, la métréleptine pourrait combler ce besoin sur le plan métabolique, mais non sur celui de la QVLS, notamment en ce qui concerne la faim, la fatigue, et les répercussions émotionnelles ou sociales de l'apparence physique.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour la métréleptine et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du médicament à l'étude est de 5 308 188 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au traitement symptomatique. À cette valeur de RCED et au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, la métréleptine ne s'avère pas rentable chez les patients atteints de LD généralisée ni chez les patients atteints de LD partielle âgés de 12 ans ou plus, qui continuent de présenter d'importantes anomalies métaboliques non suffisamment maîtrisées par les traitements usuels. Une réduction du prix est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable au seuil établi.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. Les patients répondent à un des critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. adulte ou enfant âgé de 2 ans ou plus ayant un reçu un diagnostic confirmé de LD généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip) ou acquise (syndrome de Lawrence) et présentant au moins une anomalie métabolique (diabète, insulino-résistance ou hypertriglycéridémie);</li> <li>1.2. adulte ou enfant âgé de 12 ans ou plus ayant un reçu un diagnostic confirmé de LD partielle familiale ou acquise et présentant d'importantes anomalies métaboliques (définies par un taux d'hémoglobine A1C <math>\geq 6,5\%</math> ou une triglycéridémie à jeun <math>\geq 5,65</math> mmol/l au départ), qui persistent malgré les traitements usuels après au moins 12 mois.</li> </ol>	<p>Dans les essais NIH 991265 et 20010769, le traitement par la métréleptine a procuré un bénéfice clinique chez les patients atteints de LD généralisée et de LD partielle.</p> <p>Les patients atteints de LD étaient admis aux essais NIH 991265 et 20010769 s'ils présentaient au moins l'une des trois anomalies métaboliques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• un diabète selon la définition de l'American Diabetes Association,</li> <li>• une insulino-résistance à jeun <math>&gt; 30</math> <math>\mu</math>U/ml,</li> <li>• une triglycéridémie élevée : à jeun (<math>&gt; 200</math> mg/dl ou <math>&gt; 2,26</math> mmol/l) ou postprandiale (<math>&gt; 500</math> mg/dl ou <math>&gt; 5,65</math> mmol/l) lorsque le jeûne n'était pas indiqué d'un point de vue clinique (p. ex., chez un enfant).</li> </ul> <p>Les patients atteints de LD partielle devaient présenter au départ un taux d'hémoglobine A1C <math>\geq 6,5\%</math> ou une triglycéridémie à jeun <math>\geq 5,65</math> mmol/l. Le CCEM note qu'une durée de 1 an est raisonnable pour déterminer si les traitements symptomatiques permettent d'obtenir une maîtrise suffisante sur le plan métabolique. En outre, dans les essais NIH 991265 et 20010769, les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la variation absolue du</p>	<p>À la demande initiale de remboursement, le médecin doit fournir les valeurs initiales d'hémoglobine A1C et de triglycéridémie à jeun.</p> <p>Les cliniciens experts font remarquer au CCEM que les affections concomitantes des patients ou les complications de la LD sont actuellement prises en charge par des traitements symptomatiques (c.-à-d. le régime alimentaire et l'activité physique, les hypoglycémifiants et les hypolipémiants), et que ces traitements visent à maîtriser les paramètres métaboliques afin de réduire la morbidité.</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	taux d'hémoglobine A1C et la variation en pourcentage de la triglycéridémie à jeun après 12 mois de traitement par rapport aux valeurs de départ.	
<p>2. Des tests génétiques sont effectués.</p> <p>2.1. Si le résultat du test génétique confirme le diagnostic, le traitement par la métréleptine peut commencer.</p> <p>2.2. Si le diagnostic de LD n'est pas confirmé par un test génétique, mais qu'il est confirmé par une évaluation clinique complète, on peut commencer le traitement à condition que le taux de leptine à jeun soit :</p> <p>&lt; 12,0 ng/ml dans le cas d'un patient de sexe féminin, &lt; 8,0 ng/ml dans le cas d'un patient de sexe masculin âgé de plus de 5 ans, ou &lt; 6 ng/ml dans le cas d'un enfant âgé de 6 mois à 5 ans.</p>	<p>L'essai a recueilli des données sur les mutations génétiques associées à la LD chez [ ] patients atteints de LD généralisée et [ ] patients atteints de LD partielle. Étant donné les défis posés par la confirmation du diagnostic, le coût de la métréleptine et la nécessité d'éviter une surprescription du médicament, le diagnostic doit être confirmé par des tests génétiques.</p> <p>Les patients inscrits aux essais NIH 991265 et 20010769 présentaient une LD associée à d'importants signes cliniques d'après l'examen physique réalisé par le médecin de l'étude, notamment l'absence de tissu adipeux en dehors des variations normales ou le caractère défigurant de la maladie pour le patient. En outre, dans l'essai NIH 991265, les taux de leptine circulante devaient être ≤ 8,0 ng/ml chez les patients de sexe féminin et ≤ 6,0 ng/ml chez les patients de sexe masculin. Dans l'essai NIH 20010769, chez les patients de 5 ans et plus, les taux de leptine circulante devaient être &lt; 12,0 ng/ml dans le cas d'un patient de sexe féminin et &lt; 8,0 ng/ml dans le cas d'un patient de sexe masculin, le taux étant mesuré par la méthode de dosage Linco sur un échantillon obtenu après un jeûne d'une nuit. Chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, les taux de leptine circulante devaient être &lt; 6 ng/ml.</p>	<p>Le CCEM fait remarquer que le dépistage génétique peut s'avérer utile pour confirmer un diagnostic de LD familiale, mais qu'il pourrait ne pas être accessible dans l'ensemble des provinces et des territoires. Étant donné l'accessibilité limitée de ces tests et le fardeau des coûts que leur implantation imposerait aux systèmes de santé publics, le CCEM recommande que l'on exige du promoteur qu'il couvre le coût de ces tests partout au Canada et s'assure de leur accessibilité au besoin.</p> <p>Le dépistage génétique peut aussi porter sur d'autres maladies génétiques avérées, associées à la LD.</p> <p>Le CCEM note que les taux de leptine circulante peuvent s'avérer utiles pour confirmer un diagnostic de LD, mais que la mesure de ces taux pourrait ne pas être réalisable dans l'ensemble des provinces et des territoires. Étant donné l'accessibilité limitée de ces tests et le fardeau des coûts que leur mise en œuvre imposerait aux systèmes de santé publics, le CCEM recommande que l'on exige du promoteur qu'il couvre le coût associé à la mesure des taux de leptine circulante partout au Canada et s'assure de leur accessibilité au besoin.</p>
<p>3. Le remboursement n'est pas autorisé chez les personnes enceintes ou qui allaitent, ni chez les personnes atteintes de LD associée au VIH.</p>	<p>On n'a relevé aucune donnée probante appuyant l'emploi de la métréleptine chez les personnes enceintes ou qui allaitent ni chez les personnes atteintes de LD associée au VIH.</p>	<p>—</p>
<p>4. La durée maximale de la première autorisation est de 12 mois.</p>	<p>Dans les essais NIH 991265 et 20010769, les deux critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la variation absolue du taux d'hémoglobine A1C et la variation en pourcentage de la triglycéridémie à jeun, après 12 mois de traitement par rapport aux valeurs de départ.</p>	<p>—</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Renouveau</b>		
5. À la demande de renouvellement du remboursement, le médecin démontre l'effet clinique bénéfique sur le plan métabolique, défini comme étant un des résultats suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1. une réduction absolue du taux d'hémoglobine A1C d'au moins 0,5 % par rapport à la valeur de départ;</li> <li>5.2. une réduction en pourcentage de la triglycéridémie à jeun d'au moins 15 % par rapport à la valeur de départ.</li> </ul>	À la lumière des résultats des essais NIH 991265 et 20010769 et selon les cliniciens experts, on devrait s'attendre à des baisses de 0,5 % du taux d'hémoglobine A1C et de 15 % de la triglycéridémie à jeun, par rapport aux valeurs de départ, après 6 mois, ce qui peut être considéré comme une amélioration d'importance clinique. Dans les essais NIH 991265 et 20010769, les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la variation absolue du taux d'hémoglobine A1C et la variation en pourcentage de la triglycéridémie à jeun, après 12 mois de traitement par rapport aux valeurs de départ.	—
6. Pour les renouvellements subséquents, le médecin doit apporter la preuve, tous les 12 mois, du maintien de la réduction du taux d'hémoglobine A1C ou de la triglycéridémie à jeun par rapport aux valeurs de départ.	L'évaluation annuelle permet de veiller à ce que le traitement soit utilisé chez les personnes qui en tirent un bénéfice et réduit le risque de traitement inutile.	—
<b>Prescription</b>		
7. Seulement des endocrinologues ou des endocrinologues pédiatres possédant de l'expérience dans le traitement de la LD peuvent prescrire la métréleptine.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les événements indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	—
<b>Prix</b>		
8. Le prix est réduit.	La métréleptine a un RCED de 5 308 188 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au traitement symptomatique. Une réduction de prix de 99 % est nécessaire pour que la métréleptine ait un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au traitement symptomatique.	—
<b>Faisabilité de l'adoption</b>		
9. La faisabilité de l'adoption de la métréleptine est examinée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et la nôtre.	La prévalence de la LD n'est pas connue avec certitude, et l'impact budgétaire anticipé varie considérablement selon les sources publiées utilisées pour calculer le nombre de cas prévalents au Canada.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; LD = lipodystrophie; RCED = rapport cout-efficacité différentiel

## Points de discussion

- Le promoteur demande une reconsidération de la recommandation initiale provisoire du CCEM de rembourser la métréleptine en complément d'un régime alimentaire comme traitement substitutif des complications associées à un déficit en leptine chez les personnes atteintes de lipodystrophie (LD), sous réserve de certaines conditions. Le CCEM se penche sur trois points soulevés par le promoteur dans la demande de reconsidération. Le promoteur demande de réévaluer la prévalence estimée du nombre de patients admissibles dans le modèle d'analyse d'impact budgétaire, de ne pas rendre les tests génétiques obligatoires aux fins du remboursement de la métréleptine et d'exiger que le médecin apporte la preuve d'un effet clinique bénéfique du traitement, défini comme une réduction absolue du taux d'hémoglobine A1C d'au moins 0,5 % ou une réduction en pourcentage de la triglycéridémie à jeun d'au moins 15 % par rapport aux valeurs de départ, lors des demandes de renouvellement du remboursement.
- Étant donné l'incertitude minant les données probantes cliniques, le Comité examine la métréleptine à la lumière des critères d'important besoin à combler décrits dans la section 9.3.1 des *Procédures relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS*. Compte tenu de la rareté et de la gravité de la maladie, et de l'absence d'options de rechange cliniquement efficaces, le Comité conclut qu'à la lumière des données probantes disponibles, il est raisonnable de penser que la métréleptine pourrait réduire substantiellement les paramètres métaboliques par rapport aux valeurs de départ.
- Le CCEM aborde la question du faible nombre de participants aux essais cliniques et du devis ouvert et non comparatif des essais qui limitent la capacité de tirer des conclusions quant à l'efficacité de la métréleptine. Étant donné la rareté de la LD et le manque de traitements efficaces, il a été décidé que l'important besoin non comblé et la rareté de la maladie compensent les limites et l'incertitude des données des essais.
- Le CCEM discute de la pertinence du taux d'hémoglobine A1C et de la triglycéridémie à jeun en tant qu'indicateurs de substitution des résultats ayant de l'importance pour les patients, comme la faim, la QVLS et les répercussions émotionnelles et sociales de leur apparence physique. Bien qu'il ait été préférable d'intégrer ces résultats aux données probantes présentées, les cliniciens experts estiment que le taux d'hémoglobine A1C et la triglycéridémie à jeun constituent des indicateurs raisonnables pour évaluer des bénéfices d'importance clinique.
- Le CCEM examine des deux analyses complémentaires soumises par le promoteur visant à fournir des estimations comparatives des effets relatifs de la métréleptine par rapport à un traitement usuel. Compte tenu des limites de ces analyses, aucune conclusion ne peut être tirée concernant l'efficacité comparative estimée, mais les résultats positifs dont elles font état concernant la métréleptine corroborent la conviction des cliniciens experts expérimentés dans le traitement de la LD soutenant l'effet clinique bénéfique de la métréleptine.
- Durant la réunion initiale, les cliniciens experts font remarquer que les tests génétiques peuvent s'avérer utiles pour confirmer un diagnostic de LD familiale, mais qu'il n'y a souvent pas de corrélation

parfaite entre un résultat considéré comme un vrai positif et le tableau clinique orientant vers un diagnostic de LD. Alors que les cliniciens experts estiment que la confirmation génétique du diagnostic ne devrait pas être exigée comme condition à l'amorce du traitement, le CCEM la juge nécessaire aux fins du remboursement, compte tenu des défis liés à la confirmation du diagnostic, au prix de la métréleptine et au risque de surprescription à éviter. Lors de la réunion de reconsidération, le Comité reconnaît l'utilité des tests génétiques pour confirmer les cas soupçonnés de LD familiale, mais leur inutilité pour ce qui est du diagnostic des formes acquises de LD et leurs limites quant au diagnostic de tous les cas de LD d'origine génétique. Le CCEM recommande donc l'amorce du traitement même en l'absence de confirmation génétique du diagnostic, à condition qu'un diagnostic clinique ait été confirmé par une évaluation médicale complète et que les taux de leptine à jeun soient les suivants :

- au-delà de 5 ans :
  - moins de 12,0 ng/ml s'il s'agit d'un patient de sexe féminin;
  - moins de 8,0 ng/ml s'il s'agit d'un patient de sexe masculin;
- de 6 mois à 5 ans :
  - moins de 6 ng/ml.
- Durant la réunion de reconsidération, le CCEM rappelle que la LD n'est pas systématiquement associée à des valeurs anormales du taux d'hémoglobine A1C et de la triglycéridémie à jeun et que les bénéfices cliniques de la métréleptine ne s'observent que si ces valeurs sont anormales au départ, car dans le cas contraire, on ne s'attend pas à des changements importants. En raison de l'hétérogénéité de la population de patients, le CCEM décide de modifier les critères de renouvellement afin d'exiger la preuve des effets métaboliques bénéfiques de la métréleptine quant au taux d'hémoglobine A1C et à la triglycéridémie à jeun.
- Le CCEM note également que, chez les enfants atteints de LD généralisée qui ne présentent pas d'anomalies métaboliques, l'efficacité de la métréleptine pour ce qui est du maintien d'une bonne santé métabolique (taux d'hémoglobine A1C et triglycéridémie à jeun) n'a pas été démontrée. Le Comité ne recommande donc pas de traiter les enfants dont les paramètres métaboliques sont normaux.
- Le clinicien expert souligne les fluctuations possibles, au fil du temps, du taux d'hémoglobine A1C ou de la triglycéridémie à jeun après la réponse initiale au traitement, qui sont attribuables à l'évolution naturelle de la maladie et à sa progression. Le CCEM recommande donc d'exiger que le médecin fournisse la preuve du maintien de la réponse obtenue après les 12 premiers mois de traitement comme condition d'admissibilité aux renouvellements subséquents.
- Le CCEM aborde les considérations éthiques et d'équité liées à l'emploi de la métréleptine, y compris les erreurs diagnostiques et le sous-diagnostic de la LD, en particulier chez les patients de sexe masculin, ainsi que le fardeau physique, psychosocial et financier que cette affection impose aux patients et aux familles. Compte tenu de l'incertitude des données probantes des essais, le Comité souligne l'importance de recueillir des données à long terme sur l'innocuité, l'efficacité et la QVLS,

par exemple par l'entremise des registres de patients, pour orienter les décisions des praticiens et des systèmes de santé. Le Comité compare les avantages potentiels du recours obligatoire aux tests génétiques de confirmation pour autoriser la prescription de métréleptine (par exemple pour prévenir les écarts d'indication compte tenu du coût élevé du médicament) et les risques (de créer, par exemple, des obstacles à l'accessibilité du médicament pour les patients porteurs de variantes génétiques inconnues ou n'ayant pas accès aux tests). Pour assurer un accès équitable à la métréleptine, il faudra s'assurer de l'accessibilité du dépistage génétique dans l'ensemble des provinces et des territoires. Il est important que des discussions éclairées sur le consentement aient lieu et que les décisions soient prises en concertation, notamment dans le cas des enfants et au cours des transitions des soins pédiatriques vers les soins pour adultes. La prise en compte de l'équité en santé est également essentielle lors de l'évaluation de l'incertitude des données probantes sur l'innocuité et l'efficacité à long terme de la métréleptine, étant donné que ce médicament répond à certains des besoins d'importance pour cette population de patients vulnérables, compte tenu de la rareté et de la gravité de la LD et du nombre limité d'options thérapeutiques. Il faut cependant comparer ces facteurs aux coûts d'opportunité élevés du remboursement de la métréleptine au prix soumis.

- À l'issue de la première réunion du CCEM, le promoteur nous a demandé de revoir l'estimation de la prévalence ayant servi à déterminer le nombre de patients admissibles dans le modèle d'analyse d'impact budgétaire. À l'appui de cette requête, le promoteur a présenté plusieurs types de données probantes (points de vue de cliniciens experts, données probantes du monde réel et comparaisons internationales) indiquant que la prévalence avait été surestimée. En accord avec le CCEM, nous reconnaissons l'incertitude entourant la prévalence de la LD et avons révisé son estimation dans le scénario de référence afin de nous conformer à la demande initiale du promoteur, tout en intégrant une estimation supplémentaire dans une analyse de scénario.

## Demande de reconsidération

Le promoteur a déposé une demande de reconsidération de la recommandation provisoire concernant l'emploi de la métréleptine en complément d'un régime alimentaire comme traitement substitutif des complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de LD. Dans sa demande, le promoteur soulève les points suivants :

- notre analyse d'impact budgétaire surestime considérablement la population de patients au Canada;
- le recours obligatoire aux tests génétiques aux fins du remboursement est inapproprié;
- les critères de renouvellement ne s'appliquent qu'aux patients dont les valeurs d'hémoglobine A1C et de triglycéridémie sont anormales.

Lors des discussions sur la demande de reconsidération du promoteur, le Comité tient compte des renseignements suivants :

- la rétroaction sur la recommandation provisoire du promoteur;
- les renseignements issus de la demande initiale au sujet des éléments relevés par le promoteur;

- les commentaires de deux cliniciens spécialistes du diagnostic et du traitement de la lipodystrophie;
- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments participant à notre processus d'examen sur la recommandation provisoire.

Toute la rétroaction reçue en réponse à la recommandation provisoire est disponible sur notre site Web.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

## Comité canadien d'expertise sur les médicaments

### Date de la réunion (premier examen) : Le 20 décembre 2023

#### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph

**Absences** : Aucune.

**Conflits d'intérêts** : Aucun.

### Date de la réunion (reconsidération) : Le 24 avril 2024

#### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph

**Absences** : Trois membres sont absents.

**Conflits d'intérêts** : Aucun.

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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

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

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada. Chaque Partie est titulaire d'une licence non exclusive, limitée, exempte de redevances, mondiale, non transférable, entièrement payée et irrévocable pour utiliser le rapport en appui à ses objectifs, à sa mission et à ses exigences raisonnables d'exploitation.

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

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

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

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