

## PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

# Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

### **Nitisinone (MDK-Nitisinone — MendeliKABs)**

Indication : le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type 1 chez l'adulte ou l'enfant, en combinaison avec une restriction de l'apport alimentaire en tyrosine et en phénylalanine.

#### **RECOMMANDATION :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la nitisinone (MDK-Nitisinone) dans le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type 1 chez l'adulte ou l'enfant, en combinaison avec un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine, sous réserve du critère et des conditions ci-dessous :

#### **Critère clinique :**

- À utiliser dans le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type I sur la foi d'un diagnostic établi.

#### **Conditions :**

- Le médicament est prescrit par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type 1.
- Pour le régime d'assurance médicaments, le coût total du traitement par la nitisinone de la marque MDK-Nitisinone ne devrait pas dépasser celui du traitement par d'autres marques de nitisinone.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	Finale
Date de publication :	Avril 2018
Longueur du rapport :	8 pages

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

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

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

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

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

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

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

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

**Caviardage** : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**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.

## Nitisinone (MDK-Nitisinone — MendeliKABS)

Indication : la tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH-1).

### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la nitisinone (MDK-Nitisinone) dans le traitement de la TH-1 chez l'adulte ou l'enfant en combinaison avec un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine, sous réserve du critère et des conditions ci-dessous :

### Critère

- À utiliser dans le traitement de la TH-1 sur la foi d'un diagnostic établi.

### Conditions

- Le médicament est prescrit par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la TH-1.
- Pour le régime d'assurance médicaments, le cout total du traitement par la nitisinone de la marque MDK-Nitisinone ne devrait pas dépasser celui du traitement par d'autres marques de nitisinone.

### Motifs de la recommandation

1. La TH-1 est une maladie rare (incidence d'environ 1 cas sur 100 000 naissances vivantes dans le monde) qui apparaît le plus souvent à la première enfance; elle est associée à un haut taux de mortalité et de morbidité. Les données probantes cliniques sur le médicament proviennent de deux études ouvertes à un seul groupe d'intervention (NTBC [N = 207] et Québec [N = 78]) qui démontrent un lien entre le traitement par la nitisinone (avec un régime alimentaire restrictif en tyrosine et en phénylalanine) et un allongement de la survie des patients atteints de TH-1 comparativement à une cohorte historique pour qui le seul traitement est la diétothérapie. La nitisinone est également associée à un risque réduit d'insuffisance hépatique, de greffe de foie et de carcinome hépatocellulaire, et à moins de crises de porphyrie et de complications aiguës de la TH-1.
2. Le fabricant propose son médicament au prix de 14,78 \$ la gélule de 2 mg, de 34,18 \$ la gélule de 5 mg, de 64,70 \$ la gélule de 10 mg et de 128,10 \$ la gélule de 20 mg. L'analyse économique soumise par le fabricant est insuffisante pour estimer avec justesse le rapport cout/efficacité de MDK-Nitisinone combiné à une restriction de l'apport alimentaire en tyrosine et en phénylalanine comparativement à cette diétothérapie seule chez le patient canadien atteint de TH-1. Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a été dans l'impossibilité d'effectuer ses propres analyses afin d'estimer le rapport cout/utilité différentiel (RCUD). Cependant, MDK-Nitisinone est un bioéquivalent de la nitisinone de référence, Orfadin.

### À souligner

1. Les données probantes des études NTBC et Québec indiquent que les patients chez qui la maladie est diagnostiquée tôt et le traitement est instauré avant l'âge de six mois ont une plus grande probabilité de survie et une morbidité moindre que les témoins historiques. Le traitement tardif par la nitisinone (après l'âge de deux ans) est associé à une probabilité accrue de carcinome hépatocellulaire et de transplantation du foie.
2. Les provinces et territoires qui ne procèdent pas au dépistage néonatal de la TH-1 pourraient souhaiter étudier le rapport cout/efficacité de ce dépistage qui faciliterait la détection précoce de la maladie et l'identification des patients admissibles.
3. De l'avis d'un clinicien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la TH-1, la prise en charge de la maladie repose nécessairement sur une démarche multidisciplinaire. L'évolution de l'état de santé des patients sera d'autant meilleure que leur traitement se composera de nitisinone et de soins et services d'autres professionnels de la santé (p. ex., diététiste pour établir le régime alimentaire) et sera supervisé par des équipes soignantes expérimentées dans la prise en charge de la TH-1.
4. Les études examinées par le PCEM sont marquées de plusieurs limites importantes, dont le devis ouvert et l'absence de comparateur direct. De plus, il n'y a pas de mesure absolue ou relative de l'effet du traitement combinant nitisinone et régime alimentaire restrictif et de celui de la diétothérapie seule par des comparaisons statistiques en bonne et due forme, d'où

l'incertitude quant à l'ampleur du bénéfice de la nitisinone le cas échéant comparativement à la diétothérapie. Ces limites compliquent l'évaluation du bénéfice clinique comparatif de la nitisinone.

5. Le CCEM a formulé une recommandation au sujet de la nitisinone de référence, Orfadin, en janvier 2018. Santé Canada a autorisé l'usage d'une autre marque de nitisinone, mais le CCEM n'a pas encore évalué ce médicament.
6. Le rapport cout/efficacité différentiel du traitement par Orfadin et un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine (instauré avant l'âge d'un mois), comparativement à la seule diétothérapie, est estimé à plus de 300 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) en se fondant sur le modèle cout/utilité soumis par le fabricant et d'après les propres analyses du modèle par le PCEM. Selon le prix indiqué pour les deux marques de nitisinone examinées, MDK-Nitisinone est environ 35 % moins cher. Comme le CCEM a recommandé une baisse de prix minimale de 74 % pour que le médicament de référence (Orfadin) soit rentable, une réduction de prix minimale de 60 % (toutes les teneurs) serait nécessaire pour augmenter la probabilité que MDK-Nitisinone soit rentable chez le nourrisson d'un mois ou moins (dans le même sens que la condition de prix imposée à Orfadin). La réduction de prix devrait être plus grande pour que le médicament soit une option rentable dans le traitement de tous les patients atteints de la maladie, tel qu'il est mentionné dans la recommandation au sujet d'Orfadin.

## Points de discussion

- Les essais cliniques retenus n'examinent pas des paramètres importants pour les groupes de défense des intérêts de patients, notamment la qualité de vie liée à la santé et le déficit cognitif.
- Les essais cliniques ne disent rien de l'observance du traitement (nitisinone et régime alimentaire restrictif). Les groupes de défense des intérêts de patients trouvent difficile la fidélité au traitement.

## Contexte

Santé Canada a autorisé la commercialisation de la nitisinone dans le traitement de la TH-1 chez l'adulte ou l'enfant en association avec un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine. La nitisinone est un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, une enzyme en amont de la fumarylacétoacétate hydrolase dans le catabolisme de la tyrosine. En inhibant le catabolisme de la tyrosine, elle empêche l'accumulation d'intermédiaires cataboliques qui, chez les patients atteints de TH-1, sont transformés en succinylacétone et en succinylacétoacétate, des métabolites toxiques. La nitisinone (MDK-Nitisinone) est offerte en gélules à 2 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg. La dose d'attaque recommandée par Santé Canada est de 1 mg/kg par jour en deux doses administrées par la voie orale. La dose de nitisinone est individualisée en fonction du poids, de facteurs biochimiques et de marqueurs enzymatiques. La dose quotidienne maximale est de 2 mg/kg.

## Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'études non randomisées sur la nitisinone soumises par le fabricant, des données sur la bioéquivalence de MDK-Nitisinone et d'Orfadin et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également tenu compte de l'avis et des commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de la TH-1 et de l'information transmise par des groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance pour les patients atteints de TH-1 et pour les aidants.

## Observations de patients

Deux groupes de défense des patients ont répondu à la demande de commentaires : la Fondation canadienne du foie et l'organisme Canadian Organization for Rare Disorders. Voici le résumé des principales observations des groupes de patients :

- La TH-1 est une maladie enzymatique rare qui se manifeste à la première enfance ou à l'enfance par une forme grave d'hépatopathie. Dans sa forme aiguë, sans pharmacothérapie ou transplantation, le décès des suites de l'insuffisance hépatique est fréquent dans les trois à neuf premiers mois de vie. Les manifestations cliniques de la TH-1 chronique sont moins graves, mais elle peut évoluer vers le cancer du foie ou l'insuffisance hépatique, et l'enfant devra subir une greffe de foie. Les conséquences de la maladie modulent la vie des patients et des aidants. La maladie a des répercussions financières, sociales et émotionnelles pour la famille des patients.

- La détection précoce de la TH-1 (dans les premiers jours de la naissance) et la prompte instauration d'un traitement sont garants d'une meilleure survie et de moins de complications à long terme.
- La plupart des répondants des deux groupes de défense des patients sont traités par la nitisinone (Orfadin ou version bioéquivalente du médicament) à l'heure actuelle ou ont reçu le médicament par le passé. La nitisinone est vue comme un médicament salvateur qui offre la possibilité de mener une vie plus normale. Néanmoins, les défis restent nombreux pour les patients atteints de TH-1 qui doivent respecter une diète stricte et se plier à une surveillance régulière de l'évolution de leur état, du risque de déficit cognitif, des effets secondaires du médicament, des complications à long terme de la maladie (apparition d'un cancer du foie), sans compter les répercussions financières sur la famille et le patient.
- Les répondants des deux groupes de défense des patients se préoccupent de la question de recevoir la médication en temps opportun, car toute interruption de traitement peut avoir de graves conséquences.
- Les patients souhaitent que le coût pour les patients demeure faible ou nul, ils insistent sur l'accessibilité universelle et continue de la nitisinone durant toute transition dans les régimes publics d'assurance médicaments au Canada et tout au long de la vie du patient.

## Essais cliniques

La revue systématique couvre deux essais cliniques ouverts à un seul groupe d'intervention (études NTBC et Québec) menés auprès de patients atteints de TH-1.

L'étude NTBC (N = 207; dose d'attaque de 0,6 mg à 1 mg/kg/jour dans l'analyse principale; patients recrutés dans la période allant de 1991 à 1997) est un essai clinique de phase II à III qui évalue l'efficacité et l'innocuité de la nitisinone dans le traitement de la TH-1. Il a exclu les patients ayant subi une greffe de foie. Il compare les participants à un groupe historique de patients soumis à la seule diétothérapie (N = 108; période de recrutement des participants inconnue). L'étude Québec (N = 78, nés dans la période allant de 1984 à 2004) est un essai clinique de phase II sur la TH-1. Les patients sont classés dans les catégories des personnes jamais traitées par la nitisinone (N = 28, nés de 1984 à 1994, période où la nitisinone n'était pas offerte au Québec; ils forment le groupe témoin historique), des personnes traitées précocement (N = 24, traitement instauré dans les 30 jours de la naissance) et des personnes traitées tardivement (N = 26, traitement instauré plus de 30 jours après la naissance).

## Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- La survie — Dans l'étude NTBC, les paramètres de survie mesurés sont la survie globale, la survie sans nécessiter de greffe de foie et le décès pour cause d'insuffisance hépatique pendant le traitement par la nitisinone. Dans l'étude Québec, les données sur la survie sont celles sur les décès avant ou après la transplantation.
- L'insuffisance hépatique — Le « décès pour cause d'insuffisance hépatique » et la « greffe pour cause d'insuffisance hépatique » durant le traitement par la nitisinone dans les essais cliniques retenus.
- Le carcinome hépatocellulaire — Les paramètres mesurés sont les décès des suites d'un carcinome hépatocellulaire, la greffe pour cause de carcinome hépatocellulaire ou un carcinome hépatocellulaire diagnostiqué durant le traitement par la nitisinone.
- La greffe de foie — La nécessité d'une greffe de foie en raison d'une réponse insuffisante à la pharmacothérapie, de l'évolution de la maladie hépatique ou d'une suspicion de carcinome hépatocellulaire.
- Les crises de porphyrie ou neurologiques — L'étude NTBC fait état des « crises de porphyrie », alors que l'étude Québec rapporte les « crises neurologiques ». Les deux termes sont interchangeables de l'avis du clinicien expert.
- L'hospitalisation pour cause de complications de la TH-1 — Cela comprend les hospitalisations pour traitement préventif et observation en raison d'une infection.
- Les événements indésirables graves, les événements indésirables dans l'ensemble, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables et les décès.

Les principaux critères d'évaluation de l'étude NTBC sont la survie, la survie sans nécessiter de greffe de foie, le décès des suites de l'insuffisance hépatique, le carcinome hépatocellulaire et les crises de porphyrie. Les principaux critères d'évaluation de

l'étude Québec sont l'hospitalisation pour cause de complication aiguë de la TH-1, la survie, la greffe de foie et les crises neurologiques.

Ni l'une ni l'autre des études n'examinent la qualité de vie liée à la santé.

## Efficacité

### Probabilité de survie

Étude NTBC : la survie globale à deux ans et à quatre ans est respectivement de 96 % et de 93 % chez les patients traités par la nitisinone :

- Nitisinone instaurée avant l'âge de deux mois : survie à deux ans et à quatre ans respectivement de 88 % et de 88 % (témoin historique : respectivement 29 % et 29 %).
- Nitisinone instaurée avant l'âge de six mois : survie à deux ans et à quatre ans respectivement de 94 % et de 94 % (témoin historique : respectivement de 74 % et de 60 %).
- Nitisinone instaurée après l'âge de six mois : survie à deux ans et à quatre ans respectivement de 97 % et de 93 % (témoin historique : respectivement de 96 % et de 96 %).

Étude Québec : tous les patients traités par la nitisinone (100 %) et 71 % des patients jamais traités par la nitisinone sont vivants jusqu'à la greffe de foie. Après la greffe, il y a deux décès dans le groupe qui n'a jamais été traité par la nitisinone (10 %) et dans le groupe où le traitement par la nitisinone a commencé après 30 jours de la naissance (28 %). Les deux décès dans ce dernier groupe sont attribués à des complications sans lien avec la TH-1.

### Insuffisance hépatique

Étude NTBC : sept patients (3,4 %) décèdent des suites d'une insuffisance hépatique et sept patients (3,4 %) subissent une greffe de foie pour cause d'insuffisance hépatique; dans le groupe témoin historique, 25 % des patients décèdent des suites d'une insuffisance hépatique et 6,4 % subissent une greffe de foie pour cause d'insuffisance hépatique.

Étude Québec : aucun des patients pour qui le traitement par la nitisinone commence après 30 jours de la naissance ne manifeste de signes de maladie hépatique après plus de cinq ans de traitement.

### Carcinome hépatocellulaire

Étude NTBC : la proportion de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire dans le groupe traité par la nitisinone et dans le groupe témoin historique est respectivement de 5 % et de 8 %.

Étude Québec : l'on rapporte un cas de carcinome hépatocellulaire dans le groupe où le traitement par la nitisinone a commencé après l'âge de 30 jours et aucun cas dans le groupe jamais traité par la nitisinone et dans le groupe où le traitement par la nitisinone a commencé avant l'âge de 30 jours.

### Greffe de foie

Étude NTBC : 13 % des patients traités par la nitisinone et 25 % des patients du groupe témoin historique subissent une greffe de foie.

Étude Québec : aucun des patients qui ont commencé le traitement par la nitisinone avant l'âge de 30 jours, 27 % des patients qui ont commencé le traitement par la nitisinone après l'âge de 30 jours et 71 % des patients jamais traités par la nitisinone ont subi une greffe de foie.

### Crises de porphyrie et crises neurologiques

Étude NTBC : l'on rapporte une crise de porphyrie légère dans le groupe traité par la nitisinone, tandis que 10 % des patients du groupe témoin historique sont décédés des suites de crises de porphyrie.



Étude Québec : l'on compte 71 mois d'hospitalisation pour cause de crises neurologiques dans le groupe de patients jamais traités par la nitisinone, 17 mois dans le groupe où le traitement par la nitisinone a commencé après l'âge de 30 jours et aucun mois d'hospitalisation dans le groupe où le traitement par la nitisinone a commencé avant l'âge de 30 jours.

### Hospitalisation pour cause de complications aiguës de la TH-1

Étude NTBC : pas de mention de ce paramètre.

Étude Québec : le traitement par la nitisinone est associé à moins d'hospitalisations pour cause de complications de la TH-1.

Il n'y a pas de comparaisons statistiques entre le groupe traité par la nitisinone et le groupe témoin historique pour aucun des paramètres d'intérêt.

### Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Dans l'étude NTBC, les événements indésirables les plus fréquents sont les affections oculaires (31 événements chez 14 patients). Dans l'étude Québec, un patient a été aux prises avec de la photophobie et des cristaux cornéens qui ont disparu dans les 24 heures d'une diète restrictive stricte. Trois cas de thrombopénie grave ont été attribués au traitement par la nitisinone. Il n'y a pas d'abandon de traitement pour cause d'effets indésirables. L'on rapporte dix décès durant le traitement par la nitisinone dans l'étude NTBC et deux dans l'étude Québec.

### Bioéquivalence

Le CCEM a examiné une étude de bioéquivalence à répartition aléatoire, à simple insu et en groupes parallèles unidirectionnels, qui compare MDK-Nitisonone (médicament à l'épreuve) et Orfadin (médicament de référence) sur les plans de la pharmacocinétique et de l'innocuité chez des personnes bien portantes qui reçoivent une seule dose de 10 mg à jeun. Le médicament à l'épreuve MDK-Nitisonone, gélule de 10 mg, remplit toutes les exigences de puissance et de bioéquivalence nécessaires pour établir son équivalence avec le médicament de référence Orfadin conformément aux lignes directrices de Santé Canada.

### Coût et rapport coût/efficacité

Les prix indiqués par le fabricant sont de 14,78 \$ la gélule de 2 mg, 34,18 \$ la gélule de 5 mg, 64,70 \$ la gélule de 10 mg et 128,10 \$ la gélule de 20 mg. À la dose recommandée par Santé Canada, soit 1 mg/kg par jour, le coût estimé du traitement la première année de vie s'élève à 18 998 \$ par patient selon le poids médian par âge de l'Organisation mondiale de la santé. Le coût annuel du traitement du patient de 75 kg est de 179 124 \$.

Le fabricant a soumis une analyse coût/utilité qui compare la nitisinone combinée à un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine à ce seul régime restrictif chez des nouveau-nés de moins de 30 jours atteints de TH-1; l'analyse s'inscrit dans un horizon temporel de six ans et adopte la perspective d'un système public de soins de santé. L'analyse économique incorpore trois états de santé : traitement par la nitisinone, pas de traitement par la nitisinone avant la greffe de foie et pas de traitement par la nitisinone après la greffe de foie. Tous les patients des groupes non traités par la nitisinone subissent une greffe de foie à l'âge de deux ans. Les patients du groupe de la nitisinone demeurent dans l'état de santé « traitement par la nitisinone », et aucun taux de mortalité n'est appliqué aux groupes. Les données sur l'efficacité clinique proviennent d'une étude de cohorte au Québec.

Le fabricant a multiplié le nombre d'années dans chaque état de santé par le coefficient d'utilité attribué à cet état pour ainsi estimer que l'adjonction de la nitisinone au régime alimentaire restrictif se traduirait par un RCU de 62 823 \$ l'AVAQ.

Le PCEM a relevé plusieurs aspects de l'évaluation économique du fabricant qui en limitent la portée :

- Le modèle du fabricant n'est pas conforme aux données cliniques ou aux méthodes d'analyse économique établies. Il ne tient pas compte de l'état clinique, des taux de probabilité de passage d'un état à un autre, des taux de probabilité d'événements, des conséquences liées aux événements et de la mortalité, ou en tient compte de manière inappropriée.
- L'horizon temporel de six ans est trop court pour saisir les événements à long terme chez les patients atteints de TH-1, et le modèle sous-estime le coût du traitement des patients de plus de six ans.

- La possibilité de généraliser les valeurs d'utilité à des enfants atteints de TH-1 est incertaine, car elles ont été déterminées en interrogeant des adultes atteints de cirrhose due à une hépatite B chronique.
- Dans le modèle, l'établissement des coûts s'inspire d'une étude des prix de revient du Québec, et les coûts sont présentés de manière globale avec une opacité qui rend difficile l'examen des ressources utilisées ou la détection du double comptage le cas échéant.
- L'étude québécoise des prix de revient actualise les coûts à un taux allant de 3 % à 5 %. Toutefois, le modèle n'actualise pas les AVAQ, ce qui entraîne une sous-estimation du RCUD.

Le modèle économique du fabricant est insuffisant pour estimer avec justesse la rentabilité de MDK-Nitisonone combiné à une restriction de l'apport alimentaire en tyrosine et en phénylalanine comparativement à cette diétothérapie seule chez le patient canadien atteint de TH-1; le PCEM a été dans l'impossibilité d'effectuer ses propres analyses afin d'estimer le RCUD.

Santé Canada a autorisé la commercialisation de deux autres marques de nitisonone; l'ACMTS en a examiné une déjà (Orfadin), alors que l'autre est en cours d'examen. Comme les données cliniques indiquent que ces médicaments sont comparables, la question de savoir si MDK-Nitisonone offre un bon rapport qualité-prix dépendra de son coût par rapport à celui des autres marques de nitisonone.

## Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

## Réunion du 21 mars 2018

### Absences

Aucune

### Conflits d'intérêts

Aucun