

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

Nitisinone (MDK-Nitisinone)

(MendeliKABS)

Indication : le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type 1 en combinaison avec un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale (passages caviardés)
Date de publication :	Avril 2018
Longueur du rapport :	9 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.

Médicament	Nitisinone (MDK-Nitisinone)
Indication	Le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type 1 en combinaison avec un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine
Demande de remboursement	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Gélules à 2 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg
Date de l'avis de conformité	Le 20 septembre 2016
Fabricant	MendeliKABS

Sommaire

Introduction

La tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH-1) est une maladie héréditaire récessive autosomique rare du métabolisme des acides aminés. Le déficit en fumarylacétoacétate hydrolase (FAAH), dernière enzyme à intervenir dans le catabolisme de la tyrosine, entraîne une accumulation de métabolites toxiques dans les hépatocytes et les cellules des tubules proximaux des reins, qui causera à terme des lésions hépatiques et rénales. En général, la maladie apparaît à la première enfance et elle se caractérise par une élévation du taux de tyrosine plasmatique. Le dysfonctionnement hépatique, à l'origine notamment de saignements, d'hypoglycémie, d'ascites, d'un œdème, de vomissements, d'irritabilité et d'un ictère, représente la principale manifestation clinique chez les enfants qui ne sont pas dépistés à la naissance. L'évolution de l'hépatopathie peut être chronique ou aiguë avec une détérioration rapide. Le risque à vie d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire est de 37 % chez les survivants en l'absence de traitement selon des études. De nombreux patients seront également affligés d'un déficit neurocognitif. En l'absence de traitement, l'espérance de vie des nourrissons atteints de TH-1 est de moins de 12 mois; la plupart décèdent des suites d'une insuffisance hépatique et d'une coagulopathie grave. La prévalence de la TH-1 va d'un cas sur 12 000 personnes à un cas sur 100 000 personnes originaires d'Europe du Nord. Au Canada, la prévalence est plus élevée dans la région du Saguenay-Lac Saint-Jean au Québec (un cas sur 1 846 naissances vivantes).

Grâce au dépistage néonatal, il est possible de détecter la maladie et d'intervenir à un stade précoce. Des études laissent entrevoir que les résultats sont meilleurs lorsque le traitement commence au stade asymptomatique de la maladie. La présence de succinylacétone dans les urines, le plasma ou le liquide amniotique est considérée comme pathognomonique de la tyrosinémie, ce composé n'étant présent dans ces liquides dans aucune autre affection. Le dépistage néonatal de cette affection est en vigueur au Québec depuis 1970.

En l'absence de traitement, nombre des enfants décèdent. Avant l'arrivée de la nitisinone, la prise en charge de la TH-1 passait par la restriction de l'apport alimentaire en phénylalanine et en tyrosine et des soins de soutien jusqu'à la greffe de foie, le cas échéant. À l'heure actuelle, la prise en charge comprend nécessairement la nitisinone

combinée à un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine. La greffe de foie demeure le seul traitement ultime lorsque le patient ne répond pas à la nitisinone et que l'insuffisance hépatique progresse ou chez qui l'on soupçonne un carcinome hépatocellulaire. Toutefois, l'intervention n'est pas sans risque de complications opératoires, dont le décès et le rejet de greffe, sans compter la question de l'offre d'organes à transplanter.

La nitisinone (MDK-Nitisinone) est un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, enzyme en amont de la FAAH dans le catabolisme de la tyrosine. Elle empêche l'accumulation d'intermédiaires cataboliques qui peuvent être transformés en succinylacétone (SA) et en succinylacétoacétate, des métabolites toxiques. L'inhibition du catabolisme de la tyrosine par la nitisinone entraîne une hausse du taux de tyrosine plasmatique. Par conséquent, le traitement par la nitisinone doit s'accompagner d'une restriction de l'apport alimentaire en tyrosine et en phénylalanine pour prévenir la toxicité liée à l'accumulation de tyrosine.

MDK-Nitisinone est offert en gélules à 2 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg. Santé Canada a autorisé l'usage du médicament en gélules à 20 mg alors que le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS effectuait son examen. De 1994 à la fin de 2016, la société Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi) a offert la nitisinone (Orfadin) aux patients canadiens par l'entremise du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Le 20 septembre 2016, Santé Canada a délivré un avis de conformité pour MDK-Nitisinone dans le traitement de la TH-1 chez l'enfant ou l'adulte en combinaison avec un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine. La dose d'attaque recommandée est de 1 mg/kg par jour, répartie en deux doses administrées par la voie orale. La dose est individualisée en fonction du poids et de marqueurs biochimiques et enzymatiques. La dose quotidienne maximale est de 2 mg/kg.

Santé Canada a autorisé l'usage de MDK-Nitisinone après avoir examiné les études cliniques portant sur le médicament de référence (Orfadin), dont il est question ci-après, et sur la foi des données démontrant la bioéquivalence de MDK-Nitisinone et d'Orfadin (voir l'étude sur la bioéquivalence à l'annexe 5 du rapport d'examen clinique).

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue systématique, qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité clinique et l'innocuité de la nitisinone combinée à un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine dans le traitement de la TH-1, porte sur deux études ouvertes à un seul groupe d'intervention soumises par le fabricant (études NTBC et Québec). L'étude NTBC a recruté des patients de 25 pays, dont le Canada (39 patients), dans la période allant de février 1991 à août 1997. L'analyse principale de cette étude compare 207 patients traités par la nitisinone à une dose d'attaque variant de 0,6 mg/kg à 1 mg/kg par jour à une cohorte de patients historique soumis à la seule diétothérapie (N = 108). L'étude a par la suite recruté un autre groupe de patients (250) traités par la nitisinone à la dose d'attaque recommandée de 1 mg/kg par jour, qui font l'objet d'une analyse complémentaire (l'analyse principale et l'analyse complémentaire ont 150 patients en commun, recrutés durant une même période). Les résultats ou paramètres d'intérêt évalués sont la survie, la survie sans nécessiter de greffe de foie, le décès pour cause d'insuffisance hépatique, l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire, les crises de porphyrie ainsi que des indicateurs biochimiques

de la fonction hépatique, de la fonction rénale et du métabolisme du fer, et les taux de SA et de tyrosine.

L'étude Québec analyse une cohorte de 78 patients du Québec nés dans la période allant de 1984 à 2004. Dans cette période, la nitisinone a fait son entrée dans la pratique clinique au Canada (1994). Les patients sont classés dans trois catégories en fonction de leurs antécédents de traitement : jamais traités par la nitisinone, traitement par la nitisinone instauré avant l'âge de 30 jours et traitement par la nitisinone instauré après l'âge de 30 jours. Tous les participants de l'étude se sont vu offrir le dépistage néonatal, la diète restrictive et la greffe de foie, et, pour certains, le traitement par la nitisinone. Le médicament a été administré à une dose d'attaque de 0,6 mg/kg ou de 1 mg/kg par jour, qui est passée à 1 mg/kg par jour quelques années plus tard. L'étude compare les patients traités par la nitisinone aux patients qui n'ont pas pris le médicament. Elle examine la probabilité de survie, l'occurrence de l'insuffisance hépatique, la nécessité de la greffe de foie, l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire, les crises de porphyrie, l'hospitalisation pour cause de complications aiguës de la TH-1 aiguë et des paramètres biochimiques liés à la TH-1.

Les principales limites des deux études tiennent à la présence d'un seul groupe d'intervention et à l'évaluation du bénéfice clinique et des effets néfastes de la nitisinone combinée à un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine par comparaison avec un groupe témoin historique. Il n'y a pas d'analyse statistique en bonne et due forme des résultats d'intérêt dans le groupe de traitement et le groupe témoin. Il n'y a pas non plus d'estimation précise de l'effet thérapeutique exercé par la restriction alimentaire combinée à la nitisinone comparativement à celui exercé par la diétothérapie seule. De plus, l'on note une grande hétérogénéité entre les patients traités par la nitisinone et le régime alimentaire restrictif et les patients du groupe témoin historique (en diétothérapie seulement). Par conséquent, il est difficile d'évaluer le bénéfice de la nitisinone associée au régime alimentaire restrictif, quoiqu'un effet de protection eu égard à une série de résultats cliniques pertinents à long terme, comme la survie, la fonction hépatique et la fonction rénale, soit hautement probable. Toutefois, compte tenu de la gravité et de la rareté de la maladie, qui met la vie du patient en danger, un plan d'étude à un seul groupe d'intervention semble acceptable, surtout lorsqu'il n'y a pas d'autre traitement d'entretien.

Efficacité

La probabilité de survie est plus grande pour les patients traités par la nitisinone que pour les patients soumis à la seule diétothérapie (cohorte historique). Dans l'étude NTBC, la survie globale à deux ans et à quatre ans des patients traités par la nitisinone sans égard à l'âge où a été instauré le traitement (0 à 24 mois) est respectivement de 96 % et de 93 %. Chez ceux qui ont commencé le traitement avant l'âge de deux mois, elle est respectivement de 88 % et de 88 %. Chez ceux qui ont commencé le traitement avant l'âge de six mois, elle est respectivement de 94 % et de 94 %. Chez ceux qui ont commencé le traitement après l'âge de six mois, elle est respectivement de 97 % et de 93 %. Les résultats de l'analyse complémentaire (dose d'attaque recommandée de 1 mg/kg/jour) sont du même ordre que ceux de l'analyse principale; le taux de survie globale des patients traités par la nitisinone, quel que soit leur âge au début du traitement, est de 93 % à deux ans, à quatre ans et à six ans. Dans la cohorte historique soumise à la seule diétothérapie, la survie à deux ans est de 29 % pour les patients symptomatiques avant l'âge de deux mois, de 74 % pour les patients symptomatiques de l'âge de deux à six mois et de 96 % pour les patients symptomatiques après l'âge de six mois. Dans ces trois sous-groupes, la

survie à quatre ans est semblable à la survie à deux ans. Dans l'étude Québec, le taux de survie avant la greffe de foie est plus élevé dans le groupe de patients traités par la nitisinone (100 %) que dans le groupe de patients jamais traités par le médicament (71 %).

Chez les patients traités par la nitisinone, le risque de mortalité ou de transplantation pour cause d'insuffisance hépatique est moindre que chez les autres. Dans l'étude NTBC, l'analyse principale révèle que 14 patients (6,8 %) décèdent ou subissent une transplantation pour cause d'insuffisance hépatique : 7 patients (3,4 %) meurent et 7 patients (3,4 %) sont greffés du foie. Des patients qui ont commencé le traitement avant l'âge de six mois, 9 % (7 patients sur 80) décèdent ou sont greffés pour cause d'insuffisance hépatique. Dans le groupe témoin historique, 30 % des patients décèdent ou sont transplantés pour cause d'insuffisance hépatique : 25 % des patients décèdent et 6,4 % des patients subissent une transplantation. Selon le rapport de l'Agence européenne des médicaments, 42 % des patients de la cohorte historique qui ont manifesté des symptômes avant l'âge de six mois sont décédés des suites d'une insuffisance hépatique ou de saignements récurrents avec ou sans insuffisance hépatique (les données collectées portent sur les saignements récurrents seulement). Les résultats laissent sous-entendre que le traitement par la nitisinone réduit le risque d'hépatopathie mortelle chez les patients atteints de la forme aiguë de la TH-1 qui manifestent des symptômes avant l'âge de six mois. Dans l'étude Québec, aucun des patients ayant commencé le traitement par la nitisinone avant l'âge de 30 jours n'a présenté de maladie hépatique détectable après plus de cinq ans de traitement, alors que deux patients du groupe jamais traité par la nitisinone ont subi une greffe de foie en raison d'une insuffisance hépatique aiguë.

Dans l'étude NTBC, 13 % des patients traités par la nitisinone et 25 % des patients soumis à la diétothérapie seulement ont subi une greffe de foie. Dans l'étude Québec, 71 % des patients qui n'ont pas été traités par la nitisinone et 27 % des patients traités par la nitisinone après l'âge de 30 jours ont subi une transplantation du foie. Aucun des patients qui ont commencé le traitement par la nitisinone avant l'âge de 30 jours n'a eu à subir de greffe de foie.

Le traitement par la nitisinone est également associé à une baisse de l'incidence du carcinome hépatocellulaire. Dans l'étude NTBC, 5 % des patients traités par la nitisinone sont atteints d'un carcinome hépatocellulaire comparativement à 8 % du groupe témoin historique. Dans cette étude, tous les patients atteints de ce cancer sauf un sont âgés de plus d'un an. De plus, la nitisinone est associée à un risque moindre de crises de porphyrie et à moins d'hospitalisations pour cause de complications de la TH-1. Peu après le début du traitement par la nitisinone, le taux de SA dans les urines diminue en deçà de la limite de référence (moins de 1 mmol/mol de créatinine). La nitisinone est associée à une hausse du taux plasmatique de tyrosine, à une baisse du taux d'alphafoetoprotéine et à une hausse de la numération plaquettaire.

Effets néfastes

La nitisinone est bien tolérée en général. Dans l'étude NTBC, les troubles oculaires (conjonctivite, blépharite, kératite, douleur oculaire, photophobie, opacité cornéenne avec démangeaison, brûlure, photophobie et érosion cornéenne, et opacification de la cornée) sont les événements indésirables les plus fréquents (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. La thrombopénie transitoire, la neutropénie ou les deux sont rapportés chez respectivement 3 %, 3 % et

1,5 % de la population à l'étude, mais l'on ne mentionne pas d'infections ou de saignements qui auraient pu en découler.

L'on rapporte 49 événements indésirables graves (EIG) au cours de l'étude NTBC, dont l'insuffisance hépatique, le carcinome hépatocellulaire, la défaillance multiorganique, la greffe de foie non urgente et la thrombopénie. La plupart de ces EIG sont reliées à la maladie sous-jacente, non pas à la nitisinone. 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 de la nitisinone dans l'étude NTBC. L'on rapporte dix décès dans l'étude NTBC et deux dans l'étude Québec.

Comme la demande d'examen de nouveau médicament présentée pour MDK-Nitisinone se fonde sur la documentation publiée et la présence de la nitisinone sur le marché, et que tous les articles publiés portent sur Orfadin, il n'y a pas de données probantes directes sur MDK-Nitisinone qui permettraient d'évaluer ses effets bénéfiques et ses effets néfastes. Le fabricant a effectué une étude de bioéquivalence entre MDK-Nitisinone et Orfadin afin de relier les données issues de la documentation à MDK-Nitisinone. Les résultats de l'étude de bioéquivalence démontrent que la pharmacocinétique de MDK-Nitisinone (une gélule à 10 mg) est la même que celle d'Orfadin chez des volontaires bien portants.

Conclusion

Deux études ouvertes à un seul groupe d'intervention, présentées par le fabricant, démontrent une association entre le traitement par la nitisinone combinée avec un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine et un allongement de la survie des patients atteints de TH-1, par comparaison avec une cohorte historique soumise à la seule diétothérapie. Ce sont chez les patients qui commencent le traitement avant l'âge de deux mois que le bénéfice de survie est le plus grand. La nitisinone est également associée à une baisse du risque d'insuffisance hépatique, de la nécessité d'une greffe de foie, du risque de carcinome hépatocellulaire et du nombre de crises de porphyrie et de complications aiguës de la TH-1. Le traitement tardif par la nitisinone (après l'âge de six mois) est associé à une hausse du risque de carcinome hépatocellulaire et de la nécessité d'une greffe de foie. Les troubles oculaires découlant de l'élévation du taux plasmatique de tyrosine causée par la nitisinone sont les événements indésirables les plus fréquents. La nitisinone peut également être à l'origine d'une thrombopénie et d'une neutropénie qui ne laissent pas de séquelles graves selon les études. La plupart des EIG sont reliés à la maladie sous-jacente, non pas à la nitisinone.

La portée des études retenues est limitée par le plan d'étude 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. Toutefois, la différence relativement grande entre le groupe traité par la nitisinone (surtout lorsque le traitement commence avant l'âge de six mois) et la cohorte historique quant à la probabilité de survie et à la réduction de la morbidité donne à penser que la nitisinone exerce un effet bénéfique d'importance clinique dans le traitement de la TH-1 quoique rien ne soit certain quant à la persistance de cet effet tout au long de la vie (pendant environ 80 ans, selon des estimations établies dans la population canadienne en général).

Les résultats de l'étude de bioéquivalence démontrent la pharmacocinétique comparable des deux médicaments, MDK-Nitisinone et Orfadin, chez des volontaires en bonne santé.

Tableau 1 : Résumé des résultats

Critère d'évaluation	Étude NTBC				Étude Québec		
	Nitisinone plus diète restrictive (N = 207)	Diète restrictive seulement (cohorte historique) (N = 108)			Pas traités par la nitisinone (cohorte historique) (N = 28)	Traitement tardif (N = 26) ^a	Traitement précoce (N = 24) ^a
Efficacité							
Probabilité de survie (IC à 95 %)							
	2 ans	4 ans	2 ans	4 ans			
Globale	96 % (93 à 99)	93 % (88 à 98)	PI		20/28 (71,4 %) avant greffe	26/26 (100 %) avant greffe	24/24 (100 %) avant greffe
					<i>P</i> < 0,01 pour la comparaison entre les patients jamais traités par la nitisinone et les patients traités par la nitisinone		
					18/20 (90 %) après greffe	5/7 (72 %) après greffe	(pas de greffe)
					<i>P</i> > 0,05 pour la comparaison entre les patients jamais traités par la nitisinone et les patients traités tardivement par la nitisinone		
Début du traitement à l'âge de 0 à 2 mois	88 % (65 à 100)	88 % (52 à 100)	29 %	29 %	PI		
Début du traitement à l'âge de 0 à 6 mois	94 % (85 à 100)	94 % (80 à 100)	74 % ^a	60 % ^b			
Début du traitement après l'âge de 6 mois	97 % (94 à 100)	93 % (85 à 100)	96 %	96 %			
Survie sans greffe de foie							
Globale	84 % (78 à 90)	78 % (69 à 86)	PI		PI		
Début du traitement à l'âge de 0 à 2 mois	88 % (65 à 100)	88 % (52 à 100)					
Début du traitement à l'âge de 0 à 6 mois	85 % (75 à 95)	82 % (66 à 97)					
Début du traitement après l'âge de 6 mois	83 % (76 à 91)	76 % (65 à 87)					
Insuffisance hépatique, n (%)							
Décès des suites d'une insuffisance hépatique	7 (3,4)		27 (25)		PI	PI	Aucun des patients traités précocement n'a manifesté de signes de maladie

Critère d'évaluation	Étude NTBC		Étude Québec		
	Nitisinone plus diète restrictive (N = 207)	Diète restrictive seulement (cohorte historique) (N = 108)	Pas traités par la nitisinone (cohorte historique) (N = 28)	Traitement tardif (N = 26) ^a	Traitement précoce (N = 24) ^a
					hépatique après plus de 5 ans de traitement
Greffe de foie, n (%)					
	27 (13)	26 (25)	20 (71)	7 (26,9)	0
Carcinome hépatocellulaire, n (%)					
	10 (5)	9 (8)	PI	1 (3,8)	PI
Crises de porphyrie					
	1 (0,5)	10 % des patients sont décédés des suites de crises de porphyrie	71 mois d'hospitalisation pour cause de crises neurologiques	17 mois d'hospitalisation pour cause de crises neurologiques	0
Paramètres biochimiques					
Taux de SA dans les urines	Normalisation du taux (< 1 mmol/mol créatinine) en 2 semaines chez > 90 % des patients	PI	Le taux de SA urinaire a diminué d'un facteur de 7,3 dans les 12 heures de la première dose; après 1 semaine de traitement par la nitisinone, le taux de SA dans les urines demeure sensiblement le même pendant plus de 3 mois. Données présentées dans un graphique.		
Tyrosine (µmol/l)	140	387	Le taux de tyrosine augmente après l'administration de nitisinone. Données présentées dans un graphique.		
Effets néfastes					
EIG, n (%)	3 (1,4) ^c	PI	PI		
ACEI, n (%)	0	PI	PI		

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; EIG = effet indésirable grave; IC = intervalle de confiance; PI = pas indiqué; SA = succinylacétone.

^aLe traitement tardif s'entend du traitement amorcé après l'âge de 30 jours; le traitement précoce s'entend du traitement instauré avant l'âge de 30 jours.

^bLes données concernent les patients âgés de deux à six mois au début du traitement.

^cDes 49 EIG rapportés, trois sont considérés comme étant attribuables au traitement.

Sources : rapport de l'Agence européenne des médicaments¹, examen médical de la FDA², rapport public d'évaluation de l'Australie³, Larochelle 2012⁴, van Spronsen 1994⁵