

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

Nitisinone (Comprimés de Nitisinone^{MC} — Cycle Pharma)

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 (Comprimés de Nitisinone^{MC}) 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

- 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 Comprimés de Nitisinone^{MC} 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 :	1.0
Date de publication :	Aout 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 (Comprimés de Nitisinone^{MC} — Cycle Pharma)

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 (Comprimés de Nitisinone^{MC}) 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 Comprimés de Nitisinone^{MC} 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 dans le monde d'environ 1 cas sur 100 000 naissances vivantes) 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 provenant de deux études ouvertes à un seul groupe d'intervention (NTBC [N = 207] et Québec [N = 78]) 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. Comprimés de Nitisinone^{MC} est un bioéquivalent de la nitisinone de référence, Orfadin^{MC}.
3. Le fabricant propose son médicament au prix de 12,95 \$ le comprimé de 2 mg, de 25,06 \$ le comprimé de 5 mg et de 47,40 \$ le comprimé de 10 mg. D'après ces prix, le médicament Comprimés de Nitisinone^{MC} est moins coûteux qu'Orfadin^{MC} dans une proportion allant de 42 % à 53 % et que MDK-Nitisinone^{MC} dans une proportion allant de 12 % à 27 % selon la teneur. L'ACMTS a évalué déjà Orfadin^{MC} et le CCEM a recommandé une réduction de 74 % de son prix. Pour correspondre à ce prix réduit ou au prix des autres marques de nitisinone, le prix de Comprimés de Nitisinone^{MC} devra diminuer dans une proportion allant de 45 % à 55 %.

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 Programme commun d'évaluation des médicaments (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 recommandé déjà le remboursement de deux marques de nitisinone dans le traitement de la TH-1 : Orfadin^{MC} et MDK-Nitisinone^{MC}.

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 (Comprimés de Nitisinone^{MC}) est offerte en comprimés à 2 mg, 5 mg et 10 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 Comprimés de Nitisinone^{MC} et d'Orfadin^{MC} 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

Un groupe de défense des patients, la Fondation canadienne du foie, a transmis des commentaires à propos de l'évaluation de ce médicament. Le groupe a collecté l'information sur le point de vue des patients par l'entremise d'un questionnaire en ligne. Voici le résumé des principales observations des 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 aigüe, sans pharmacothérapie ou transplantation, elle entraîne le décès des suites de l'insuffisance hépatique, souvent 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 sont traités par la nitisinone (Orfadin ou MDK-Nitisinone) à l'heure actuelle. La réponse au traitement est rapide. 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 et des complications à long terme de la maladie (apparition d'un cancer du foie), sans compter qu'ils vivent dans la crainte de ne pas recevoir le médicament en temps opportun, car toute interruption de traitement peut avoir de graves conséquences.

- Le groupe de défense des patients souhaite le maintien de l'accès sans frais au traitement par la nitisinone, quelle que soit la marque du médicament, afin d'atténuer le fardeau financier pour les patients et leur famille.
- Bien qu'aucun des répondants ne soit traité par le médicament Comprimés de Nitisinone^{MC}, celui-ci peut s'avérer avantageux pour les patients et les aidants du fait qu'il peut être conservé à température ambiante et qu'il est plus facile à avaler que le médicament en gélules.

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 et 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 évènements indésirables graves, les évènements 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 aigüe 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 respective de 88 % et de 88 % (groupe témoin historique : respectivement 29 % et 29 %).
- Nitisinone instaurée avant l'âge de six mois : survie à deux ans et à quatre ans respective de 94 % et de 94 % (groupe témoin historique : respectivement de 74 % et de 60 %).
- Nitisinone instaurée après l'âge de six mois : survie à deux ans et à quatre ans respective de 97 % et de 93 % (groupe 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 aigües 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

Une étude ouverte à répartition aléatoire avec permutation des groupes examine la bioéquivalence d'une dose de Comprimés de Nitisinone^{MC} et d'Orfadin^{MC} (médicament de référence). Les résultats de l'étude montrent qu'une dose de 10 mg de Comprimés de Nitisinone^{MC} administrée à jeun à des volontaires bien portants est équivalente sur le plan pharmacocinétique à Orfadin. Par conséquent, Comprimés de Nitisinone^{MC} 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 de Comprimés de Nitisinone^{MC} varient selon la teneur : 12,95 \$ le comprimé de 2 mg, 25,06 \$ le comprimé de 5 mg et 47,40 \$ le comprimé de 10 mg. À la dose recommandée de 1 mg/kg par jour, répartie en deux prises par la voie orale, jusqu'au maximum de 2 mg/kg par jour, le coût annuel du traitement va de 34 626 \$ pour le patient de 20 kg à 130 343 \$ pour le patient de 70 kg.

Le fabricant a soumis un modèle de Markov de transition entre des états de santé qui compare son médicament Comprimés de Nitisinone^{MC} combiné à un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine à ce seul régime restrictif chez des nouveau-nés atteints de TH-1. Le modèle comprend sept états de santé : la TH-1 avec ou sans symptômes, l'insuffisance hépatique aigüe, le carcinome hépatocellulaire ou la cirrhose, la greffe de foie, après la greffe, des crises neurologiques et le décès. Les données sur l'efficacité qui étayent le passage d'un état de santé à un autre proviennent de l'étude de Québec par Larochelle et ses collaborateurs. Les valeurs d'utilité des états de santé sont tirées de la documentation publiée. Dans la modélisation, la perspective est celle du système public de soins de santé canadien, l'horizon temporel est de 20 ans et le cycle est d'une durée d'un an. Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 1,5 %. Dans son analyse de référence, le fabricant estime que le rapport coût/utilité différentiel (RCUD) de la combinaison de Comprimés de Nitisinone^{MC} et de la diétothérapie, comparativement à cette seule diétothérapie, s'élève à 138 658 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée.

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

- Le fabricant postule que la maladie sera diagnostiquée et le traitement sera instauré à la naissance, ce qui n'englobe pas toute la population pour qui le médicament est indiqué selon Santé Canada; ainsi, le modèle n'estime pas avec justesse le rapport coût/efficacité du traitement des patients chez qui la maladie est diagnostiquée et le traitement est instauré plus tard.
- La modélisation s'étend sur un horizon temporel de 20 ans, ce qui ne correspond pas au caractère permanent du traitement de la TH-1.
- Le fabricant incorpore directement les résultats obtenus chez 51 patients atteints de TH-1 qui ont participé à l'étude Québec plutôt que d'estimer les probabilités de transition d'après les données de l'étude, ce qui nuit à la souplesse et à la possibilité de généraliser les estimations et réduit artificiellement l'incertitude dans les analyses probabilistes.
- La mortalité au cours des cycles après la greffe de foie n'est pas prise en compte dans le modèle. Le fait de ne pas tenir compte de la mortalité toutes causes confondues et de la mortalité d'autres causes vient limiter l'évaluation du rapport coût/efficacité à long terme de la nitisinone.
- Les valeurs d'utilité ont été déterminées en fonction d'une population différente (des adultes atteints d'hépatite B chronique), elles ne s'appliquent donc pas forcément à une population d'enfants atteints de TH-1.

- Le fabricant postule que l'utilisation des suppléments nécessaire dans le cadre d'un régime alimentaire restrictif en tyrosine et en phénylalanine est du même ordre pour les deux groupes et qu'il peut donc en faire abstraction. Il est peu probable que l'utilisation soit la même dans les deux groupes au vu de la plus grande espérance de vie et de l'absence de greffe de foie dans le groupe traité par la nitisinone.

Le PCEM a procédé à ses propres analyses en tenant compte des valeurs d'utilité déterminées en interrogeant des personnes atteintes d'hépatite C chronique ainsi que du coût de la restriction alimentaire et en arrive à un RCUD estimatif de 149 197 \$ l'AVAQ. Toutefois, il s'agit probablement d'une sous-estimation du RCUD de Comprimés de Nitisinone^{MC} (c.-à-d., résultats biaisés favorables au médicament) en raison de l'horizon temporel de 20 ans plutôt que de la vie entière. Le PCEM a été dans l'impossibilité de pallier plusieurs limites en variant certains paramètres, dont l'horizon temporel pour le porter à la vie entière et d'autres hypothèses au sujet de l'évolution de l'état de santé à long terme des patients traités par la nitisinone comme la nécessité d'une greffe de foie, en particulier chez les patients pour qui la TH-1 n'a pas été diagnostiquée au cours du premier mois de vie.

Au prix indiqué, le médicament Comprimés de Nitisinone^{MC} est moins coûteux qu'Orfadin^{MC} dans une proportion allant de 42 % à 53 % et que MDK-Nitisinone^{MC} dans une proportion allant de 12 % à 27 % selon la teneur. Mais, pour correspondre aux réductions de prix proposées par le CCEM pour les autres marques de nitisinone, le prix de Comprimés de Nitisinone^{MC} devra diminuer dans une proportion allant de 45 % à 55 %.

Membres du CCEM

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

Réunion du 18 juillet 2018

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun