

## ORFADIN<sup>MC</sup> – Tyrosinémie héréditaire de type 1

Août 2017

**Marque de commerce :** Orfadin  
**Dénomination commune :** Nitisinone  
**Fabricant :** SOBI  
**Forme :** Capsule  
**Teneurs :** 2 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg

### Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

---

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Orfadin<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH-1), si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

#### Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre acceptable le rapport entre son coût et son efficacité.

#### Indication reconnue pour le paiement

- ◆ en association avec un régime alimentaire restrictif en tyrosine et en phénylalanine, pour le traitement des patients atteints de tyrosinémie héréditaire de type 1.

#### À l'intention du public

La tyrosinémie héréditaire de type 1 est une maladie génétique rare qui touche environ 1 personne sur 100 000 dans le monde. Toutefois, elle est plus fréquente au Québec, particulièrement dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean. Sans traitement, elle entraîne des conséquences graves sur la santé, qui conduisent habituellement, durant l'enfance, à une greffe du foie ou au décès.

Actuellement, les patients atteints de cette maladie sont traités avec de la nitisinone, dont le coût est assuré par un hôpital de Montréal.

Une étude clinique effectuée au Québec a évalué l'effet de la nitisinone sur les patients atteints de tyrosinémie héréditaire de type 1. Les résultats montrent qu'il n'y a plus de décès ni de greffes du foie chez les patients atteints de cette maladie depuis qu'ils sont traités avec la nitisinone.

Le coût de traitement d'Orfadin<sup>MC</sup> pour les patients atteints de tyrosinémie héréditaire de type 1 est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est très élevé lorsqu'il est comparé à une diète pauvre en tyrosine et en phénylalanine. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des 3 prochaines années, l'inscription d'Orfadin<sup>MC</sup> entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 15,3 M\$ pour le système de santé.

L'INESSS est sensible au contexte particulier qui entoure l'évaluation de médicaments pour le

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

traitement de maladies rares. Cependant, comme les ressources sont limitées, il doit émettre des recommandations pour que celles-ci soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le prix d'Orfadin<sup>MC</sup> est très élevé, l'INESSS juge plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La nitisinone, aussi appelée NTBC, est un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (HPPD), une enzyme impliquée dans le catabolisme de la tyrosine. Son inhibition a pour effet de réduire l'accumulation de métabolites toxiques produits par la dégradation de la tyrosine. Orfadin<sup>MC</sup> est indiqué pour « le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH-1) en association avec une diétothérapie pauvre en tyrosine et en phénylalanine ». Il s'agit de la première évaluation d'Orfadin<sup>MC</sup> par l'INESSS. Le fabricant a demandé une évaluation prioritaire pour motif thérapeutique. Comme la demande satisfait aux critères d'évaluation prioritaire, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

La TH-1 est une maladie métabolique héréditaire rare à transmission autosomique récessive, qui se caractérise par un déficit en fumarylacétoacétate hydrolase, une enzyme responsable du catabolisme de la tyrosine. Ce déficit provoque l'accumulation de métabolites toxiques, comme le succinylacétone, dans le sang et l'urine. À l'échelle mondiale, l'incidence de la maladie est d'environ 1 personne sur 100 000. Toutefois, elle s'élève à 1 personne sur 16 667 au Québec et peut atteindre jusqu'à 1 personne sur 1 846 dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

La maladie touche principalement le foie, les reins et les nerfs périphériques. Elle apparaît dès l'enfance et peut se présenter de façon aiguë ou chronique. L'atteinte hépatique se manifeste par de l'ascite, une jaunisse et des saignements gastro-intestinaux. Elle peut évoluer vers une cirrhose, une insuffisance hépatique, un carcinome hépatocellulaire ou une encéphalopathie hépatique. La détérioration hépatique peut conduire à la nécessité de procéder à une transplantation. Pour ce qui est des manifestations rénales, elles incluent principalement le rachitisme hypophosphatémique et l'insuffisance rénale. La maladie peut également provoquer des crises neurologiques, caractérisées par de la douleur intense et de l'hypertonie, qui peuvent mener à une paralysie progressive. Sans traitement, l'enfant décède généralement au cours de ses premières années.

Au Québec, la TH-1 est une maladie visée par le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. Depuis plusieurs années, les enfants atteints de cette maladie sont diagnostiqués peu de temps après leur naissance.

Les patients atteints de la TH-1 doivent suivre une diète pauvre en tyrosine et en phénylalanine. Ils peuvent d'ailleurs obtenir le remboursement de produits à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine, dans le cadre d'un programme financé par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). La nitisinone s'ajoute à la diète pour le traitement de cette condition, mais elle n'est pas inscrite sur les listes des médicaments. Jusqu'à tout récemment, les patients

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

recevaient Orfadin<sup>MC</sup> par le programme d'accès spécial de Santé Canada. Le coût de ce médicament était couvert par un budget annuel récurrent intégré à la base budgétaire d'un établissement de santé de la région de Montréal, qui assure également la distribution de celui-ci.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, les études de Larochelle (2012) et de Masurel-Paulet (2008) ont été retenues. Elles ont déjà fait l'objet d'une analyse lors de l'évaluation de comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> (INESSS 2017). Les publications de Bartlett (2014) et de Zeybek (2015) avaient également été considérées.

#### Publication de Larochelle

Elle rapporte les résultats d'une étude rétrospective, puis prospective, effectuée chez des patients québécois atteints de TH-1. Elle a pour but de comparer à la diète seule l'utilisation d'Orfadin<sup>MC</sup> combiné à une diète restrictive en tyrosine et en phénylalanine. Les données des patients atteints de TH-1 ont été recueillies de façon rétrospective pour la période de 1984 à 1994, puis de façon prospective de 1994 à 2004. Les patients ont été séparés en 3 groupes : ceux n'ayant jamais été traités avec la nitisinone, ceux ayant été traités tardivement, soit plus de 30 jours après la naissance, et ceux ayant été traités rapidement, soit 30 jours ou moins après la naissance.

Cette étude est considérée comme étant de bonne qualité méthodologique. Le type de devis utilisé pour cet essai est jugé acceptable dans le contexte de cette maladie. De plus, les patients inclus sont des Québécois; il s'agit donc d'une population qui représente le mieux celle traitée en pratique clinique.

Les résultats montrent que la nitisinone permet de prévenir les complications associées à la TH-1. En effet, tous les patients n'ayant jamais reçu de nitisinone ont subi une transplantation hépatique ou sont décédés, alors qu'aucun patient traité rapidement n'a été transplanté ou n'est décédé. De plus, dans ce dernier groupe, aucune hospitalisation ou crise neurologique n'a été rapportée durant l'étude. Par ailleurs, aucun des patients traités tardivement n'a eu de crise neurologique ni d'hospitalisation après le début du traitement avec la nitisinone. En somme, le traitement précoce de la TH-1 avec ce médicament permet d'avoir une meilleure efficacité pour la prévention des complications de la maladie.

#### Autres publications

Les publications de Bartlett, de Masurel-Paulet et de Zeybek rapportent les résultats d'études de cohorte rétrospectives. Elles ont notamment pour but d'évaluer l'efficacité de la nitisinone chez des patients atteints de TH-1 dans différents pays. Les résultats de ces études tendent à montrer qu'il y aurait moins de décès et de transplantations hépatiques chez les patients traités avec la nitisinone. Bien que ces études présentent plusieurs limites, les résultats vont dans le même sens que ceux de Larochelle.

#### Innocuité

La nitisinone est généralement bien tolérée. De la photophobie et des cristaux cornéens ont été rapportés lors du traitement avec ce médicament. Ils sont causés par des concentrations plasmatiques élevées en tyrosine et disparaissent habituellement avec une diète plus stricte.

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

Quelques cas de thrombopénies et de neutropénies ont été observés, sans toutefois entraîner de séquelles graves.

### **Besoin de santé**

Tous les patients atteints de cette maladie reçoivent de la nitisinone grâce à un budget annuel récurrent intégré à la base budgétaire d'un établissement de la province de Québec. Toutefois, aucun médicament n'est actuellement inscrit sur les listes pour le traitement de la TH-1. L'inscription d'Orfadin<sup>MC</sup> permettrait l'accès à un produit dont les bénéfices cliniques ont été appréciés par l'INESSS.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'Orfadin<sup>MC</sup> satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la TH-1.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les données d'efficacité proviennent principalement d'une étude observationnelle de bonne qualité, réalisée au Québec avec Orfadin<sup>MC</sup>.
- Cette étude montre qu'Orfadin<sup>MC</sup> permet de prévenir les décès et les transplantations hépatiques, de même que les crises neurologiques et les hospitalisations.
- Le profil d'innocuité est acceptable.
- L'inscription d'Orfadin<sup>MC</sup> permettrait l'accès à un produit dont les bénéfices cliniques ont été appréciés par l'INESSS.

#### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le prix de vente garanti des teneurs de 2 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg d'Orfadin<sup>MC</sup> est de ■■■ \$, ■■■ \$, ■■■ \$ et ■■■ \$ respectivement. Son coût mensuel de traitement varie de ■■■ \$ à ■■■ \$ selon la posologie et le poids du patient. Les calculs prennent en compte une posologie de 1 mg/kg/jour à 2 mg/kg/jour et un poids de 3,5 kg à 70 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée est évaluée. Elle compare Orfadin<sup>MC</sup> en ajout à une diète pauvre en tyrosine et en phénylalanine à la diète restrictive seule chez les personnes atteintes de TH-1. L'analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie et ses conséquences, telles que la transplantation hépatique et le décès;
- porte sur un horizon temporel à vie;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité tirées de l'étude de Larochelle;
- intègre les valeurs d'utilité spécifiques aux états de santé qui proviennent de l'étude de Woo (2012);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle sont considérés les coûts du médicament, de la transplantation hépatique et de la prise en charge des complications. Une analyse selon la perspective sociétale est également présentée, dans laquelle sont ajoutés les coûts en perte de productivité.

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

**Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels d'Orfadin<sup>MC</sup> en ajout à une diète pauvre en tyrosine et en phénylalanine comparativement à une diète restrictive seule pour le traitement des patients atteints de tyrosinémie héréditaire de type 1**

		Nitisinone + Diète	Diète	Résultat différentiel
<b>FABRICANT (HORIZON TEMPOREL À VIE ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)</b>				
Année de vie par patient				
QALY par patient				
Coût total par patient		\$	\$	\$
Ratio coût-efficacité différentiel				\$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	\$/QALY gagné à \$/QALY gagné		
<b>INESSS (HORIZON TEMPOREL À VIE ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)</b>				
Année de vie par patient		20,38	< 8,81 <sup>a</sup>	> 11,57 <sup>a</sup>
QALY par patient		18,75	< 6,83 <sup>a</sup>	> 11,92 <sup>a</sup>
Coût total par patient		2 994 592 \$	> 226 828 \$ <sup>a</sup>	< 2 767 764 \$ <sup>a</sup>
Ratio coût-efficacité différentiel				< 239 190 \$/AVG <sup>a</sup>
Ratio coût-utilité différentiel				< 232 243 \$/QALY gagné <sup>a</sup>
Analyses de sensibilité	Déterministes	< 164 555 \$/QALY gagné <sup>a,b</sup> à < 304 962 \$/QALY gagné <sup>a,c</sup>		
Autres indicateurs pharmacoéconomiques		< 75 365 \$/QALY gagné <sup>a,d</sup>		
		< 102 896 \$/QALY gagné <sup>a,e</sup>		
		Ratio différentiel <sup>a</sup> selon la réduction de prix d'Orfadin <sup>MC</sup> :		
		30 % : < 157 442 \$/QALY gagné		
		40 % : < 132 509 \$/QALY gagné		
	50 % : < 107 575 \$/QALY gagné			
	60 % : < 82 642 \$/QALY gagné			
	70 % : < 57 708 \$/QALY gagné			

AVG : année de vie gagnée; QALY : année de vie pondérée par la qualité.

- a Certaines complications de la tyrosinémie héréditaire de type 1 ne sont pas considérées, ce qui sous-estime les coûts et surestime les années de vie et les années de vie pondérées par la qualité des patients prenant la diète restrictive seule. Par conséquent, les ratios différentiels sont surestimés.
- b Ratio estimé en considérant que la nitisinone sera administrée à une dose quotidienne de 1,5 mg/kg aux patients âgés de 5 ans ou moins, 1 mg/kg aux patients âgés de 6 à 12 ans et 0,5 mg/kg pour ceux de 13 ans ou plus.
- c Ratio estimé en considérant que la nitisinone sera administrée à une dose quotidienne de 2 mg/kg aux patients âgés de 5 ans ou moins, 1,5 mg/kg aux patients âgés de 6 à 12 ans et 1 mg/kg à ceux de 13 ans ou plus.
- d Ratio estimé en considérant [REDACTED]
- e Ratio estimé en considérant [REDACTED]

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de cette analyse, dont quelques-uns constituent des limites et d'autres sont susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Représentation de l'évolution de la TH-1 : Certaines complications de cette maladie, telles que les atteintes rénales et neurologiques, ne sont pas considérées dans le modèle. Ainsi, la modélisation ne capture pas adéquatement l'ensemble des événements évités grâce à la prise de nitisinone.

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

- Mesure d'utilité : Les valeurs d'utilité associées à la maladie et à ses complications n'ont pas été mesurées chez une population atteinte de TH-1, mais bien chez une population atteinte d'hépatite B, ce qui constitue une limite de l'analyse.
- Dose : Les coûts en médicament considérés pour Orfadin<sup>MC</sup> ont été calculés selon une dose de 1 mg/kg/jour. Toutefois, en pratique clinique, la dose tend à varier selon l'âge des patients. Ainsi, l'INESSS a considéré une dose quotidienne moyenne de 1,75 mg/kg pour les patients âgés de 5 ans ou moins, 1,25 mg/kg pour les patients âgés de 6 à 12 ans et 0,75 mg/kg pour ceux de 13 ans ou plus. Cela affecte les ratios à la hausse. Différentes doses d'Orfadin<sup>MC</sup> ont été utilisées en analyse de sensibilité.
- Coût annuel d'acquisition par patient : L'INESSS n'a pas considéré [REDACTED], ce qui affecte à la hausse les ratios.

Selon l'INESSS, sur un horizon temporel à vie et en considérant que la dose varie en fonction de l'âge des patients, le ratio coût-utilité différentiel serait de moins de 232 243 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). En effet, les ratios différentiels sont jugés surestimés puisque la représentation de la maladie modélisée minimise les événements évités grâce à la prise de nitisinone. Le ratio varie de moins de 165 000 \$/QALY gagné à moins 305 000 \$/QALY gagné lorsque la dose est ajustée à la baisse ou à la hausse, respectivement, selon l'âge des patients.

Les autres indicateurs pharmacoéconomiques sont aussi jugés élevés. À titre d'exemple, en considérant [REDACTED], le ratio coût-utilité différentiel serait de moins de 103 000 \$/QALY gagné.

En conclusion, pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS considère qu'Orfadin<sup>MC</sup> ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

Sans traitement, les patients atteints de TH-1 ont des complications de la maladie dès l'enfance. La détérioration de l'état de santé de l'enfant peut entraîner des hospitalisations et des crises neurologiques qui affectent grandement sa qualité de vie et celle de son entourage. Au fil du temps, la maladie peut conduire à la nécessité de procéder à une transplantation hépatique et parfois même rénale. L'angoisse face à l'attente d'une greffe peut être une épreuve très difficile pour la famille. De plus, la pénurie d'organes peut limiter le recours à cette procédure et l'enfant peut décéder avant l'intervention. L'accès à la nitisinone permet, non seulement d'éviter des transplantations, mais également de rendre ces organes disponibles pour d'autres patients en attente d'une greffe.

Par ailleurs, l'observance de la diète restrictive en tyrosine et en phénylalanine et de la prise de nitisinone est essentielle pour optimiser les bénéfices sur la prévention des transplantations hépatiques et des décès. La diète complique le quotidien de ces patients et de leurs proches. Toutefois, elle est nécessaire pour éviter les complications de la maladie.

Présentement, le coût des médicaments utilisés pour traiter la TH-1 est couvert grâce à un financement intégré à la base budgétaire d'un seul établissement. Une équipe multidisciplinaire

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

a été mise en place afin d'assurer un suivi clinique optimal incluant un ajustement adéquat des doses de médicaments. L'effet de l'inscription aux listes d'Orfadin<sup>MC</sup> sur le budget annuel alloué pour le traitement de cette maladie est difficilement évaluable. Il est possible que ce financement ainsi que l'implication de l'équipe multidisciplinaire dans l'ajustement des doses soient affectés.

En outre, la couverture de la nitisinone par le RGAM pourrait entraîner une augmentation des communications entre professionnels de la santé lors de changements de doses. En effet, plusieurs pharmacies communautaires seraient concernées, ce qui nécessiterait une réorganisation des processus déjà mis en place. Par contre, la disponibilité de la nitisinone en pharmacie communautaire pourrait permettre une meilleure accessibilité aux patients qui demeurent loin des centres hospitaliers.

Par ailleurs, l'inscription de la nitisinone aux listes des médicaments pourrait avoir un impact financier sur les patients, car elle ne serait plus fournie en établissement comme c'est le cas actuellement. En effet, la couverture du médicament par le RGAM impliquerait que les patients déboursent une partie des frais (franchise et coassurance) à l'acquisition du produit, alors qu'ils le recevaient sans frais auparavant. Il en est de même pour les patients bénéficiant d'une assurance privée. De plus, les dépenses engendrées pour le remboursement de la nitisinone par l'assureur privé pourraient mener à une augmentation importante des primes d'assurance collective de groupe qui couvre les patients atteints de cette maladie.

### **Analyse d'impact budgétaire**

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'inscription d'Orfadin<sup>MC</sup> chez les patients atteints de TH-1, le fabricant a présenté une analyse qui repose sur des données épidémiologiques ainsi que sur des hypothèses s'appuyant sur des données non publiées. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Le nombre de personnes atteintes de TH-1 serait de ■ au Québec;
- Il y aurait ■ nouveaux patients par année, chiffre basé sur la moyenne des nouveaux patients des 3 dernières années;
- ■ % des patients recevant actuellement la nitisinone fournie par un établissement de santé seraient couverts par la RAMQ après l'inscription d'Orfadin<sup>MC</sup>;
- Les parts de marché d'Orfadin<sup>MC</sup> seraient de ■ % pour chacune des trois premières années suivant son inscription;
- La dose moyenne est calculée à partir de la dose quotidienne de ■ mg/kg;
- Le coût annuel d'acquisition d'Orfadin<sup>MC</sup> serait de ■ par patient.

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

## Impact budgétaire de l'inscription d'Orfadin<sup>MC</sup> aux listes pour le traitement des patients atteints de tyrosinémie héréditaire de type 1

		An 1	An 2	An 3	Total	
<b>IMPACT BRUT<sup>a</sup></b>						
Fabricant	RAMQ	\$	\$	\$	\$	
	Nombre de personnes					
INESSS (scénario de base) <sup>b</sup>	RAMQ	6 072 078 \$	4 224 570 \$	4 912 595 \$	15 209 243 \$	
	Nombre de personnes	34	36	38	38 <sup>c</sup>	
INESSS (scénario alternatif) <sup>b</sup>	Établissement	18 945 776 \$	13 092 091 \$	15 140 654 \$	47 178 521 \$	
	Nombre de personnes	105	110	115	115 <sup>c</sup>	
<b>IMPACT NET</b>						
Fabricant <sup>d</sup>	RAMQ	\$	\$	\$	\$	
	Établissement	\$	\$	\$	\$	
	Total	\$	\$	\$	\$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles				\$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées				\$
INESSS <sup>b,d</sup> (scénario de base)	RAMQ	6 120 733 \$	4 260 297 \$	4 968 564 \$	15 349 594 \$	
	Analyses de sensibilité et autre scénario	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>e</sup>				11 120 209 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>f</sup>				19 339 597 \$
		g				\$
INESSS <sup>b</sup> (scénario alternatif)	Établissement	18 945 776 \$	13 092 091 \$	15 140 654 \$	47 178 521 \$	
	Analyses de sensibilité et autre scénario	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>e</sup>				33 325 714 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>f</sup>				59 577 114 \$
		g				\$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le scénario de base considère une inscription aux listes des médicaments alors que le scénario alternatif considère plutôt une inscription à la *Liste des médicaments – Établissements*.
- c Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- d Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Les estimations tiennent compte du fait qu'annuellement, il y aurait 2 nouvelles personnes atteintes de tyrosinémie héréditaire de type 1 et que la nitisinone serait administrée à une dose quotidienne de 1,5 mg/kg pour les patients âgés de 5 ans ou moins, 1 mg/kg pour les patients âgés de 6 à 12 ans et 0,5 mg/kg pour ceux âgés de 13 ans ou plus.
- f Les estimations tiennent compte du fait que la nitisinone serait administrée à une dose quotidienne de 2 mg/kg aux patients âgés de 5 ans ou moins, 1,5 mg/kg aux patients âgés de 6 à 12 ans et 1 mg/kg à ceux de 13 ans ou plus.
- g Les estimations tiennent compte de

Selon l'INESSS, certaines des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Cependant, dans le scénario de base, les éléments suivants ont été modifiés :

- Proportion de patients bénéficiant d'une couverture publique d'assurance médicaments : Elle est ramenée à 32 %, chiffre basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ. Cette modification a un effet à la baisse sur les coûts estimés.
- Dose quotidienne : Selon l'avis d'experts, la dose quotidienne moyenne varierait selon l'âge du patient. Elle a été fixée à 1,75 mg/kg pour les patients âgés de 5 ans ou moins, à 1,25 mg/kg pour les patients de 6 à 12 ans et à 0,75 mg/kg pour ceux de 13 ans ou plus. Ces modifications augmentent les coûts estimés.

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



- Coût annuel d'acquisition par patient : L'INESSS n'a pas considéré [REDACTED], ce qui affecte à la hausse les coûts estimés.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription d'Orfadin<sup>MC</sup> aux listes des médicaments entraînerait, au cours des trois prochaines années, des coûts d'environ 15,3 M\$ (moyenne annuelle de 5,1 M\$) sur le budget de la RAMQ. Ces estimations se basent sur 34, 36 et 38 personnes traitées au cours de chacune de ces 3 premières années (nombre moyen annuel de 36 patients). Notons qu'en modifiant la dose, les coûts varient de 11,1 M\$ à 19,3 M\$. À titre informatif, en considérant [REDACTED], l'inscription d'Orfadin<sup>MC</sup> entraînerait des coûts de [REDACTED] M\$ pour la RAMQ.

Dans un scénario alternatif, l'INESSS a supposé qu'Orfadin<sup>MC</sup> serait inscrit uniquement à la *Liste des médicaments – Établissements*. Ainsi, le nombre estimé de patients admissibles serait beaucoup plus élevé, soit 105, 110 et 115 au cours des 3 premières années. L'impact budgétaire net serait alors de 47,2 M\$. À titre informatif, en considérant le remboursement actuel d'une autre formulation de nitisinone par un budget annuel récurrent alloué par le MSSS, l'impact budgétaire net de l'inscription d'Orfadin<sup>MC</sup> pour le réseau de la santé serait inférieur aux estimations du scénario alternatif.

### **Perspective du clinicien**

Actuellement, les patients pour lesquels un traitement est indiqué reçoivent de la nitisinone. Les médecins qui traitent les personnes atteintes de cette maladie ont une solide expérience clinique acquise avec ce médicament depuis plusieurs années et témoignent de son efficacité à prévenir les décès, les transplantations hépatiques, de même que les crises neurologiques et les hospitalisations.

### Perspective du patient

Lors de l'évaluation d'Orfadin<sup>MC</sup>, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patients ou de groupes de patients.

Aucun médicament n'est inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de cette condition. Les patients ont toutefois tous accès à la nitisinone grâce à un budget annuel récurrent intégré à la base budgétaire d'un établissement de la province de Québec.

### Perspective du citoyen

L'analyse de la perspective citoyenne est difficile à réaliser, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament ou à chaque maladie. Il faut donc aborder les dossiers en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, parce que la santé est considérée comme une valeur importante et que les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la Loi sur l'assurance médicament. L'« accès raisonnable » signifie, en outre, la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

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



- L'inscription d'Orfadin<sup>MC</sup> permettrait l'accès à un produit dont les bénéfices cliniques ont été appréciés par l'INESSS.
- Le coût de traitement avec Orfadin<sup>MC</sup> est très élevé. Il en est de même pour le ratio coût-utilité différentiel, lorsqu'il est comparé à la diète restrictive seule.
- Son inscription engendrerait d'importants coûts sur le budget de la RAMQ.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bartlett DC, Lloyd C, McKiernan PJ, et coll.** Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and improves post-transplant renal function. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(5):745-52.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> – Tyrosinémie héréditaire de type 1. Québec, Qc : INESSS;2017. Disponible à: [http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2017/Comprimés\\_Nitisinone\\_2017\\_06.pdf](http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2017/Comprimés_Nitisinone_2017_06.pdf)
- **Larochelle J, Alvarez F, Bussières JF, et coll.** Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. *Mol Genet Metab* 2012;107(1-2):49-4.
- **Masurel-Paulet A., Poggi-Bach J, Rolland MO, et coll.** NTBC treatment in tyrosinaemia type 1: long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(1):81-7.
- **Woo G, Tomlinson G, Yim C, et coll.** Health state utilities and quality of life in patients with hepatitis B. *Can J Gastroenterol* 2012;26(7):445-51.
- **Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E, et coll.** Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty year single-center experience. *Pediatr Int* 2015;57(2):281-9.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

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