

## COMPRIMÉS DE NITISINONE<sup>MC</sup> – Tyrosinémie héréditaire de type 1

JUIN 2017

**Marque de commerce :** Comprimés de Nitisinone

**Dénomination commune :** Nitisinone

**Fabricant :** Cycle

**Forme :** Comprimé

**Teneurs :** 2 mg, 5 mg et 10 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 Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type 1, si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

#### Condition

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

#### 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 entre 1984 et 2004 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 reçoivent la nitisinone.

Le coût de traitement de Comprimés de Nitisinone<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 de Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 12,4 M\$.

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).

pour le système de santé.

L'INESSS est sensible au contexte particulier qui entoure l'évaluation de médicaments pour le 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 de Comprimés de Nitisinone<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. Elle est indiquée 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 de Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> par l'INESSS.

### 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 des premières années de vie.

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.

Actuellement, aucun traitement n'est inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de cette condition. Toutefois, depuis 1994, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) alloue un budget annuel récurrent, intégré à la base budgétaire d'un établissement de santé de la région de Montréal, pour couvrir les médicaments servant à traiter la TH-1. Ce

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).

dernier assure également la distribution de ceux-ci. Jusqu'à tout récemment, les patients recevaient une autre formulation de nitisinone (Orfadin<sup>MC</sup>) accessible par le programme d'accès spécial de Santé Canada. Le traitement médicamenteux s'ajoute à une diète pauvre en tyrosine et en phénylalanine. Les patients 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 MSSS.

### **Analyse des données**

En raison de l'absence de données cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité de Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup>, l'appréciation de la valeur thérapeutique repose sur des études réalisées avec une autre formulation de nitisinone, Orfadin<sup>MC</sup>, qui n'a jamais été évaluée par l'INESSS. Ainsi, les publications de Larochelle (2012), de Bartlett (2014), de Masurel-Paulet (2008) et de Zeybek (2015) ont été retenues. De plus, des données non publiées de bioéquivalence entre Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> et Orfadin<sup>MC</sup> ont été examinées.

### 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 l'utilisation de la nitisinone combinée à une diète restrictive en tyrosine et en phénylalanine à la diète seule. 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. Pour être inclus dans l'analyse prospective, les patients devaient avoir reçu de la nitisinone pendant au moins 2 semaines et être observants au traitement. Une diète restrictive en tyrosine et en phénylalanine devait également être respectée afin de maintenir un taux plasmatique de tyrosine de 200 à 400 µmol/l. De 1994 à 1999, les patients ont reçu une dose de nitisinone de 0,6 mg/kg ou de 1,0 mg/kg par jour, divisée en 2 prises. Après 1999, la dose de nitisinone était ajustée selon le taux urinaire de succinylacétone. Les hospitalisations causées par une crise neurologique, les hospitalisations liées à une autre complication aigüe de la maladie, de même que les transplantations hépatiques et les décès, ont été comptabilisés. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

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).
---

## Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Larochelle (2012)

Paramètre d'évaluation	Jamais traité <sup>a</sup> n = 28	Traité tardivement <sup>b</sup> n = 26		Traité rapidement <sup>c</sup> n = 24
		Avant nitisinone	Avec nitisinone	
Nombre de patients décédés	10	2 <sup>d,e</sup>		0
Nombre de patients transplantés	20	7 <sup>d</sup>		0
Nombre de mois où il y a eu une hospitalisation <sup>f</sup>	141	43	0	0
Nombre de mois où il y a eu une crise neurologique	71	17	0	0

a Patients n'ayant jamais reçu de nitisinone.

b Patients ayant reçu de la nitisinone plus de 30 jours après la naissance.

c Patients ayant reçu de la nitisinone 30 jours ou moins après la naissance.

d Patients traités avec de la nitisinone pendant une certaine période.

e Ces patients ont été transplantés avant leur décès.

f Hospitalisation liés à la tyrosinémie héréditaire de type 1.

Les éléments clés de l'analyse de cette étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Bien que le type de devis utilisé pour cet essai soit habituellement considéré de faible niveau de preuve, il est jugé acceptable dans le contexte de cette maladie.
- Les patients inclus sont des Québécois; il s'agit donc d'une population qui représente le mieux celle traitée en pratique clinique.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont pertinents puisqu'il s'agit de complications graves de cette maladie.
- Dans le contexte de cette maladie métabolique héréditaire rare et mortelle pour laquelle il n'existe pas d'autre traitement connu, une étude contre placebo n'aurait pas été éthiquement réalisable.
- La période couverte par cette étude est suffisamment longue pour permettre de bien évaluer l'effet du traitement.
- Le contexte québécois est particulier pour cette maladie, car les patients sont diagnostiqués par un dépistage néonatal, ce qui permet de les traiter rapidement après la naissance.
- Les financements mis en place au Québec permettent de faciliter l'accès à la nitisinone et à des aliments à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine. Cela favorise l'observance du traitement et de la diète, ce qui augmente la validité des résultats de cette étude.
- Puisqu'il s'agit d'une étude réalisée au Québec, la validité externe pour les patients québécois est excellente.

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. Dans ce groupe, 7 patients ont été transplantés, dont 2 qui sont ensuite décédés. Ils avaient tous une atteinte hépatique avant de commencer la nitisinone. En somme, le traitement précoce de la

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).

TH-1 avec ce médicament permet d'avoir une meilleure efficacité pour la prévention des complications de la maladie.

#### Autres publications soumises

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. Globalement, ces études comportent plusieurs limites. En effet, la maladie n'a pas été détectée par dépistage néonatal chez la majorité des patients. De plus, des problèmes d'observance à la nitisinone et à la diète ont été rapportés. Ces éléments affectent de façon importante la validité externe des études. Les résultats 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.

#### Données de bioéquivalence

La bioéquivalence entre Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> et Orfadin<sup>MC</sup> a été évaluée dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique non publiée. Il s'agit d'une étude ouverte, en chassé-croisé et à répartition aléatoire, menée chez des sujets sains. Les participants ont été répartis pour recevoir Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> ou Orfadin<sup>MC</sup> avec des aliments. Les résultats montrent que les deux produits sont bioéquivalents. En effet, les intervalles de confiance à 90 % des ratios de l'aire sous la courbe et de la concentration plasmatique maximale sont compris entre 80 % et 125 %. Par ailleurs, des données non publiées montrent que la biodisponibilité de la nitisinone n'est pas affectée par la prise d'aliments. L'INESSS est donc d'avis que les résultats d'efficacité provenant des études cliniques effectuées avec Orfadin<sup>MC</sup> peuvent être extrapolés à Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup>, puisque la bioéquivalence entre ces deux médicaments est démontrée.

#### Innocuité

En ce qui concerne l'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. Quelques cas de thrombopénies et de neutropénies ont été observés, sans toutefois entraîner de séquelles graves.

#### **Besoin de santé**

Aucun médicament n'est actuellement inscrit sur les listes pour le traitement de la TH-1. Toutefois, 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. L'inscription de Comprimés de Nitisinone<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 que Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type 1.

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

- Les données d'efficacité proviennent principalement d'une étude observationnelle

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).

de bonne qualité, réalisée au Québec avec Orfadin<sup>MC</sup>.

- Cette étude montre que la nitisinone permet de prévenir les décès et les transplantations hépatiques, de même que les crises neurologiques et les hospitalisations.
- Des données de bioéquivalence permettent d'extrapoler les bénéfices cliniques observés avec Orfadin<sup>MC</sup> au Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup>.
- Le profil d'innocuité est acceptable.
- L'inscription de Comprimés de Nitisinone<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 et 10 mg de Comprimés de Nitisinone<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 considèrent 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 Comprimés de Nitisinone<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, en plus de l'état de TH-1 stable avec ou sans symptômes, les conséquences de la maladie comme l'insuffisance hépatique aigüe, la crise neurologique, le carcinome hépatocellulaire ou la cirrhose, la transplantation hépatique et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans;
- 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 diverses sources de la documentation scientifique, dont l'étude de Woo (2012);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle sont considérés les coûts du médicament, du suivi médical, 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 de Comprimés de Nitisinone<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 DE 10 ANS 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	
	Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
<b>INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 20 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)</b>			
Année de vie par patient	13,09	< 8,62 <sup>a</sup>	> 4,46 <sup>a</sup>
QALY par patient	12,04	< 7,27 <sup>a</sup>	> 4,77 <sup>a</sup>
Coût total par patient	1 264 997 \$	> 187 608 \$ <sup>a</sup>	< 1 077 389 \$ <sup>a</sup>
Ratio coût-efficacité différentiel			< 241 415 \$/AVG <sup>a</sup>
Ratio coût-utilité différentiel			< 225 772 \$/QALY gagné <sup>a</sup>
Analyses de sensibilité	Déterministes	< 165 482 \$/QALY gagné <sup>a,b</sup> à < 285 032 \$/QALY gagné <sup>a,c</sup>	
		< 88 764 \$/QALY gagné <sup>a,d</sup>	
Autres indicateurs pharmacoéconomiques	Ratio différentiel <sup>a</sup> selon la réduction de prix de la nitisinone :		
	30 % : < 147 338 \$/QALY gagné		
	40 % : < 121 193 \$/QALY gagné		
	50 % : < 95 048 \$/QALY gagné		
	60 % : < 68 904 \$/QALY gagné		
			70 % : < 42 759 \$/QALY gagné

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

- a Certaines des 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 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.
- c Ratio estimé en considérant que la nitisinone sera administrée à une dose quotidienne de 2 mg/kg pour les patients âgés de 5 ans ou moins, 1,5 mg/kg pour les patients âgés de 6 à 12 ans et 1 mg/kg pour ceux âgés de 13 ans ou plus.
- d

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, 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).

- Horizon temporel : L'horizon temporel de 10 ans retenu par le fabricant correspond à la durée maximale de suivi des patients traités à la nitisinone dans l'étude de Larochelle. Or, après plus de 20 ans d'usage avec ce produit dans la pratique québécoise, les patients prennent ce médicament de façon permanente et les bénéfices cliniques qui lui sont associés se maintiennent. Ainsi, il est peu probable qu'un patient l'arrête. Un horizon temporel à vie serait celui privilégié, mais les ratios en découlant seraient hautement incertains, compte tenu des limites à modéliser adéquatement les conséquences de la maladie à long terme. L'INESSS a retenu l'horizon temporel maximal modélisé par le fabricant, soit 20 ans, ce qui augmente les ratios différentiels.
- 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 Comprimés de Nitisinone<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 différentiels à la hausse. Différentes doses de Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> ont été variées en analyse de sensibilité.

Selon l'INESSS, sur un horizon temporel de 20 ans et en considérant que la dose varie en fonction de l'âge des patients, le ratio coût-utilité différentiel serait de moins de 225 772 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). En effet, la représentation de la maladie modélisée minimise les événements évités grâce à la prise de nitisinone. Le choix d'un horizon temporel plus long serait préférable, mais les ratios en découlant seraient hautement incertains, compte tenu des limites à modéliser adéquatement les conséquences de la maladie à long terme. Le ratio varie de 165 482 \$/QALY gagné à 285 032 \$/QALY gagné lorsque la dose est ajustée à la hausse ou à la baisse, selon l'âge des patients. Les autres indicateurs pharmacoéconomiques sont aussi jugés élevés. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS considère que Comprimés de Nitisinone<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 nitisinone est essentielle pour optimiser les bénéfices sur la prévention des transplantations

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).

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 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 de Comprimés de Nitisinone<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 changement 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 pour les 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) lors de 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 de Comprimés de Nitisinone<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 appuyées par des données non publiées. Dans cette analyse, il est supposé que :

- L'incidence de la TH-1 serait de 1 sur 16 667 personnes au Québec (■ nouveaux cas par année);
- Le nombre de personnes atteintes de TH-1 serait de ■ au Québec;
- Parmi ces patients, ■ % bénéficieraient d'une couverture publique d'assurance médicaments et ■ serait traité avec de la nitisinone;
- Les parts de marché de Comprimés de Nitisinone<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 recommandée de ■ mg/kg.

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 de Comprimés de Nitisinone<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>c</sup>	RAMQ	4 920 035 \$	3 394 961 \$	3 956 098 \$	12 271 094 \$	
	Nombre de personnes	34	36	38	38 <sup>b</sup>	
INESSS (scénario alternatif) <sup>c</sup>	Établissement	15 351 830 \$	10 522 427 \$	12 195 451 \$	38 069 708 \$	
	Nombre de personnes	105	110	115	115 <sup>b</sup>	
<b>IMPACT NET</b>						
Fabricant <sup>d</sup>	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles				█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés				█ \$
INESSS <sup>c,d</sup> (scénario de base)	RAMQ	4 983 666 \$	3 434 743 \$	4 016 122 \$	12 434 531 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>e</sup>				8 992 319 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>f</sup>				15 734 456 \$
INESSS <sup>c</sup> (scénario alternatif)	Établissement	15 351 830 \$	10 522 427 \$	12 195 451 \$	38 069 708 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>e</sup>				26 848 306 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>f</sup>				48 265 624 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c 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*.

d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

e Les estimations considèrent qu'annuellement, il y aurait 2 nouvelles personnes atteintes de tyrosinémie héréditaire de type 1 et que la nitisinone sera 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 de 13 ans ou plus.

f Les estimations considèrent que la nitisinone sera administrée à une dose quotidienne de 2 mg/kg pour les patients âgés de 5 ans ou moins, 1,5 mg/kg pour les patients âgés de 6 à 12 ans et 1 mg/kg pour ceux âgés de 13 ans ou plus.

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

- Proportion de patients bénéficiant d'une couverture publique d'assurance médicaments : Elle est augmentée à 32 %, sur la base de statistiques de facturation de la RAMQ. Cette modification a un effet à la hausse 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 âgés de 6 à 12 ans et à 0,75 mg/kg pour ceux de 13 ans ou plus. Ces modifications augmentent les coûts estimés.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription de Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> aux listes des médicaments entraînerait des coûts additionnels d'environ 12,4 M\$ (moyenne annuelle de 4,1 M\$) sur le budget de la RAMQ. Ces estimations se basent sur 34, 36 et

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).

38 personnes traitées au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de 36 patients). Notons qu'en modifiant la dose, les coûts supplémentaires varient de 9 M\$ à 15,7 M\$.

Dans un scénario alternatif, l'INESSS a supposé que Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> serait inscrit uniquement à la *Liste des médicaments – Établissements*. Ainsi, le nombre de patients admissibles serait beaucoup plus élevé, estimé à 105, 110, et 115 au cours des 3 premières années. L'impact budgétaire net serait alors de 38,1 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 de Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> pour le réseau de la santé serait inférieur aux estimations du scénario alternatif.

#### Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription de Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> pour le traitement de la TH-1, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 4,1 M\$ pour le traitement de 36 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

#### **Coût d'opportunité lié à l'inscription de Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> pour le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type 1 – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 4 144 844 \$**

<b>Comparaison</b>		
<b>Coûts en médicaments</b>		
Traitement de la tyrosinémie héréditaire de type 1	115 135 \$ en coût additionnel moyen par patient	36 personnes
<b>Coûts en soins de santé</b>		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	60 070 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 614 \$/place	67 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	61 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	232 \$/jour	17 866 jours

#### **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.

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).

### Perspective du patient

Lors de l'évaluation de la nitisinone, 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, car 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. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. 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.

Cela étant acquis, le citoyen est certainement sensible aux complications hépatiques, rénales et neurologiques qui sont associées à cette maladie. Celles-ci peuvent entraîner la mort ou peuvent conduire à la nécessité de procéder à une greffe hépatique et parfois rénale. Les données cliniques montrent que ce médicament permet de prévenir les décès, les transplantations hépatiques de même que les crises neurologiques et les hospitalisations. Le citoyen est évidemment très sensible à ces résultats positifs.

Toutefois, dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup>, au prix soumis, ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable. Il serait nécessaire que le fabricant participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

#### **Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> représente une thérapie qu'il est responsable d'inscrire aux listes des médicaments pour le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type 1, si la condition suivante est respectée.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable en fonction des critères prévus par la loi, en raison des constats suivants :

- Un traitement avec ce médicament est très coûteux (■■■ \$ à ■■■ \$ par mois, selon la posologie et le poids du patient).
- Le ratio coût-utilité différentiel serait de moins de 225 772 \$/QALY gagné sur un

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).

horizon temporel de 20 ans. Le choix d'un horizon temporel plus long serait préférable, mais les ratios en découlant seraient hautement incertains.

- [REDACTED], le ratio coût-utilité différentiel obtenu diminue de manière importante et serait de moins de 88 764 \$/QALY gagné.
- L'impact budgétaire net de l'inscription de Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> serait d'environ 12,4 M\$ sur le budget de la RAMQ et il pourrait varier de 9 M\$ à 15,7 M\$.

De plus, seule une indication reconnue s'avère un choix responsable, et ce, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

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

- La nitisinone prévient les décès et les transplantations hépatiques de même que les crises neurologiques et les hospitalisations chez les patients atteints de TH-1.
- L'inscription de Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> permettrait l'accès à un produit dont les bénéfices cliniques ont été appréciés par l'INESSS.
- Le coût de traitement avec Comprimés de Nitisinone<sup>MC</sup> est très élevé, de même que 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 Inher Metab Dis* 2014;37(5):745-52.
- **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 Inher 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).