



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 juin 2007

ORFADIN 2 mg, gélules

Flacon 60 gélules (CIP : 365 937-2)

ORFADIN 5 mg, gélules

Flacon 60 gélules (CIP : 365 938-9)

ORFADIN 10 mg, gélules

Flacon 60 gélules (CIP : 365 939-5)

Laboratoires SWEDISH ORPHAN INTERNATIONAL AB

Nitisinone

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Date de l'AMM : 21/02/2005 (rectificatif du 28/08/2006)

AMM européenne en procédure centralisée, sous circonstances exceptionnelles

Date de désignation médicament orphelin : 29 décembre 2000

Motif de la demande : Inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

nitisinone

1.2. Originalité

La nitisinone est un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, une enzyme en amont de la fumarylacétoacétate-hydrolase sur la voie catabolique de la tyrosine.

1.3. Indication

Traitement de patients avec diagnostic confirmé de tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1), en association à un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine.

1.4. Posologie

Le traitement par la nitisinone doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients avec HT-1. Le traitement de tous les génotypes de la maladie doit être instauré dès que possible pour prolonger la survie et éviter les complications telles qu'une insuffisance hépatique, un cancer du foie ou une maladie rénale. Le traitement par la nitisinone doit être associé à un régime alimentaire à faible teneur en phénylalanine et en tyrosine; celui-ci sera suivi en contrôlant les taux plasmatiques en *acides aminés* (se référer aux rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

La dose de nitisinone doit être adaptée à chaque patient.

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg de poids corporel /jour, divisée en deux prises par jour à administrer par voie orale. On peut ouvrir la gélule et disperser son contenu dans une petite quantité d'eau ou d'aliments juste avant la prise.

Ajustement de la dose

Dans le cadre de la surveillance régulière, il convient de surveiller la concentration urinaire de succinylacétone, les valeurs des tests fonctionnels hépatiques ainsi que les concentrations en alphafoetoprotéine (se référer à la rubrique 4.4 du RCP). Si la succinylacétone est encore détectable dans les urines un mois après l'instauration du traitement par la nitisinone, la dose de nitisinone devra être augmentée jusqu'à 1,5 mg/kg de poids corporel /jour divisée en 2 prises. Il est possible qu'une dose de 2 mg/kg de poids corporel/jour soit nécessaire, en fonction de l'évaluation de tous les paramètres biochimiques. Cette dose doit être considérée comme la dose maximale pour tous les patients.

En cas de réponse biochimique satisfaisante, la dose doit être ajustée uniquement en fonction du gain de poids corporel.

Toutefois, en plus des tests cités ci-dessus, pendant l'instauration du traitement ou lors d'une détérioration, il s'avèrera parfois nécessaire de suivre plus attentivement tous les paramètres biochimiques disponibles [soit la concentration plasmatique en succinylacétone, la concentration urinaire en 5-aminolévulinate (ALA) et l'activité de la porphobilinogène (PBG)-synthase érythrocytaire].

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

A	: Tractus digestif et métabolisme
A16	: Autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme
A16A	: Autres médicaments des voies digestives et métabolisme
A16AX	: Divers médicaments du tractus alimentaire et du métabolisme
A16AX04	: Nitisinone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

ORFADIN est le seul médicament approuvé à ce jour pour le traitement de la tyrosinémie héréditaire de Type-1 (HT-1).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

La documentation de l'efficacité clinique de la nitisinone, en association à un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine, dans le traitement de tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1) repose sur une cohorte internationale de patients traités dans le cadre d'un programme compassionnel (NTBC Study).

L'AMM a été octroyée sur la base de données initiales issues d'une cohorte de 207 patients (âge médian à l'inclusion : 9 mois) inclus dans ce programme et traités pendant une durée médiane de 22.2 mois (min : 0.1 mois - max: 77.9 mois) ^{1,2}.

Le suivi et l'inclusion des patients ont été poursuivis et une analyse complémentaire a été réalisée à partir d'une cohorte finale de 566 patients exposés au traitement pendant une période moyenne de 4,3 ans (maximale de 13 ans) , soit une durée totale de suivi de 2331 personnes-années.

L'âge moyen au début du traitement a été de 1,7 an (étendue : 0 – 21,7 ans). La nitisinone a été administrée par voie orale en deux prises par jour. La dose quotidienne initiale recommandée a été de 1 mg/kg de poids corporel (bien que certains patients aient reçu initialement une dose de 0,6 mg/kg/jour) et pouvait être ajustée si nécessaire en fonction de la réponse individuelle au traitement.

L'effet de la nitisinone sur la survie et sur le risque de développer un carcinome hépatocellulaire a été étudié et comparé à des données historiques observées avec la seule restriction diététique (étude Van Spronsen et al., 1994 : N=108)³. L'incidence des complications rénales (tubulopathie) et neurologiques souvent observées chez ces patients a également été comparée aux données historiques.

➤ *Effet sur la survie*

L'analyse de la survie présentée par le laboratoire a porté sur la cohorte initiale de 207 patients traités pendant une durée maximale de 12,9 ans (tableau 1).

Dix-sept patients sont décédés en cours de traitement. Les patients sortis de l'étude pour d'autres raisons que le décès (48 transplantations hépatiques, 2 perdus de vue, 1 arrêt de traitement) ont été censurés à partir de la date de l'arrêt du traitement.

¹ NTBC Study : Swedish Orphan AB Report No. 2000 010 02.

² Période d'inclusion : entre le 23 février 1991 et le 21 août 1997.

³ Van Spronsen et al. Hereditary tyrosinemia Type I: A new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. Hepatology. 1994 Nov;20(5):1187-91

Tableau 1 : Nombre de patients en fonction de la durée de suivi

Durée de suivi en années	Age au début du traitement (en mois)			Total
	0 - 2	> 2 - 6	> 6	
0	16	64	127	207
1	14	57	111	182
2	13	55	103	171
5	13	50	87	150
7	10	32	65	107
10	--	6	17	23
12	--	1	1	2

Tableau 2 : Probabilité de survie en fonction de l'âge au début du traitement

Age du début du traitement ou diagnostic	Probabilité de survie (%)**							
	Traitement avec nitisinone N = 207 patients inclus				Contrôle historique* (Restriction diététique seule) N = 108 patients inclus			
	1 an	2 ans	5 ans	10 ans	1 an	2 ans	5 ans	10 ans
< 2 mois	88	88	82	--	38	29	28	--
2-6 mois	94	94	95	95	74	74	51	34
> 6 mois	97	95	92	86	96	96	93	59

* données historiques (Van Spronsen et al., 1994) sur le traitement par restriction diététique seule.

** cette comparaison est à considérer à titre indicatif car ne peut être étayée directement par des tests statistiques visant à établir la robustesse de la comparaison avec les données historiques.

La probabilité de survie paraît améliorée, particulièrement chez les patients ayant débuté le traitement avant l'âge de 6 mois.

➤ *Effet sur le risque de développer un carcinome hépatocellulaire*

L'analyse présentée par le laboratoire a porté sur les 566 patients exposés au traitement par la nitisinone (durée maximale d'exposition = 13 ans). Un total de 23 cas (4,1 %) de carcinomes hépatocellulaires a été rapporté dans cette population.

Tableau 3 : incidence des carcinomes hépatocellulaires (CHC)

	Age au début du traitement < 12 mois	Age au début du traitement > 12 mois
Patients sans CHC	365	161
Patients avec CHC	3	20

Le risque de développer un carcinome hépatocellulaire paraît réduit (2.3 à 3.7 fois moindre) avec la nitisinone comparativement aux données historiques, en particulier lorsque le traitement est instauré avant l'âge de 12 mois (risque 13.5 fois moindre). En effet avec la restriction diététique seule il est décrit la survenue d'un carcinome hépatocellulaire chez environ 18 % des enfants avant l'âge de deux ans.

➤ *Effet sur l'incidence des complications rénales et neurologiques*

Sur l'ensemble des patients (n= 566) exposés à la nitisinone pendant une période moyenne 4,3 ans (maximale de 13 ans), soit une durée totale de suivi de 2331 personnes-années, un seul patient a développé une tubulopathie avec rachitisme et aucun patient n'a présenté de manifestation neurologique aiguë (polynévrites, pseudo-syndrome de Guillain-Barré, crises douloureuses dystoniques).

3.2. Tolérance

Aucun patient n'est sorti de l'étude à cause d'un événement indésirable considéré comme ayant un lien causal possible avec le traitement. Des troubles de la vision (conjonctivite, opacité de la cornée, kératite, photophobie, douleurs oculaires), considérés comme non sévères, ont été les événements indésirables les plus fréquemment rapportés et ont été spontanément réversibles ou après observance stricte d'un régime faible en tyrosine et phénylalanine.

Des manifestations hématologiques (granulocytopénie, leucopénie, thrombocytopénie et leucocytose) et cutanées (prurit, dermatite exfoliatrice, rash érythémateux) ont également été rapportés au cours du traitement par la nitisinone.

Des mises en gardes et précautions particulières d'emploi relatives au risque de troubles de la vision et hématologiques ont été incluses dans le RCP (rubrique 4.4). Il existe également, selon le RCP, un risque de convulsions sous traitement, mais qui n'a pas été observé dans l'essais.

3.3. Conclusion

Bien que leur niveau de preuve ne soit pas optimal, les données issues de l'analyse d'une cohorte de patients (NTBC Study) atteints de tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1), traités par la nitisinone en association à un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine, font apparaître de meilleurs résultats que la restriction diététique seule (Van Spronsen et al., 1994)⁴. La probabilité de survie paraît améliorée, particulièrement chez les patients ayant débuté le traitement avant l'âge de 6 mois, population dans laquelle le pronostic vital s'avère plus sombre en cas de restriction diététique seule⁴. Le risque de développer un carcinome hépatocellulaire paraît également réduit, en particulier lorsque le traitement est instauré avant l'âge de 12 mois. Par ailleurs, le traitement paraît efficace sur la prévention des complications rénales (tubulopathie) et des manifestations neurologiques aiguës (polynévrites, pseudo-syndrome de Guillain-Barré, crises douloureuses dystoniques) souvent observées chez ces patients.

La Commission regrette l'absence d'analyse de sensibilité visant à établir la robustesse des comparaisons avec les données historiques.

La tolérance est acceptable sous réserve que les mises en gardes et précaution d'emploi soient respectées : leucopénie et thrombocytopénie doivent être attentivement contrôlées, troubles visuels dus à la formation de cristaux de tyrosine doivent être évités par l'observance stricte d'un régime faible en phénylalanine et tyrosine et le contrôle des niveaux plasmatiques en tyrosine⁵. Il existe également un risque de convulsions sous traitement.

⁴ Van Spronsen et al. Hereditary tyrosinemia Type I: A new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology*. 1994 Nov;20(5):1187-91

⁵ Des mises en gardes et précautions particulières d'emploi relatives aux risques de troubles de la vision et troubles hématologiques ont été incluses dans le RCP (rubrique 4.4).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1) est une maladie métabolique affectant la voie du catabolisme de la tyrosine. Elle est due à une perte d'activité de la fumarylacétoacétate hydrolase. Elle est considérée comme une maladie orpheline au regard du nombre de malades qui en sont atteints (1 cas sur 100 000 à 120 000 naissances). Il s'agit d'une maladie grave, entraînant une dégradation de la qualité de vie et mettant en cause le pronostic vital.

ORFADIN est un traitement de première intention.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.

Intérêt de santé publique

La tyrosinémie héréditaire de type 1 est une maladie grave qui représente un fardeau de santé publique faible compte tenu de sa rareté (maladie orpheline).

L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines étant une des priorités identifiées (Plan Maladies Rares notamment), le traitement de cette affection constitue un besoin de santé publique.

Bien que le niveau de preuve ne soit pas optimal, ORFADIN devrait permettre d'améliorer de façon importante l'état de santé de la population des patients atteints de HT-1. ORFADIN exerce vraisemblablement un impact sur la réduction de la mortalité de ces patients et sur la morbidité (diminution du risque de développer un carcinome hépatocellulaire et prévention des complications rénales et neurologiques). ORFADIN devrait donc apporter une réponse au besoin de santé publique.

La transposabilité des résultats dépend notamment de l'observance d'un régime strict faible en tyrosine et phénylalanine.

Compte tenu du faible nombre de patients concernés, l'impact populationnel d'ORFADIN sur la réduction de la morbi-mortalité ne peut être que faible.

En conséquence, compte tenu de la réponse apportée par ORFADIN au besoin identifié, l'intérêt de santé publique de cette spécialité est modéré.

En l'état actuel des connaissances, le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des données cliniques décrites ci-dessus, la Commission considère que ORFADIN, en association à un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine, présente une Amélioration du Service Médical Rendu importante (ASMR de niveau II) par rapport au seul régime alimentaire, dans le traitement de patients ayant une tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le diagnostic de la tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH1) repose sur la constatation dans le sang et les urines d'une accumulation de succinyl acéto-acétate et de succinyl acétone secondaire au déficit en fumaryl acéto-acétase qui constitue le défaut primaire de cette affection. On retrouve en outre quasi constamment une excrétion urinaire accrue d'acide d'acide δ -aminolévulinique résultant de l'inhibition de la δ -aminolévulinate hydratase par la succinylacétone. C'est probablement cette inhibition secondaire du métabolisme des porphyries qui est responsable des manifestations neurologiques aiguës souvent observées

chez ces patients (polynévrites, pseudo-syndrome de Guillain-Barré, crises douloureuses dystoniques)⁶.

La nitisinone (ORFADIN) est actuellement le traitement de première intention de cette pathologie. Ce traitement est à débiter en urgence, associé à un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine, dès que le diagnostic est confirmé et parfois même dès qu'il est suspecté (situations où les examens de confirmation ne peuvent pas être obtenus en urgence).

La transplantation hépatique est, selon les experts, essentiellement indiquée dans 2 situations :

- en urgence chez un patient en insuffisance hépatocellulaire aiguë en cas d'échec du traitement médicamenteux par ORFADIN,
- secondairement chez un patient stable sous ORFADIN mais qui développe une complication (hépato-carcinome ou cirrhose).

4.4. Population cible

La population cible est l'ensemble des patients avec diagnostic confirmé de tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1).

L'incidence de la maladie varie entre 1/100 000 à 1/120 000 naissances vivantes⁷.

En France, ORFADIN a été mis à la disposition des patients depuis 1991. Pendant la période allant de 1991 à février 2005, 49 patients ont été traités par ORFADIN en France⁸ dans le cadre du programme compassionnel, ce qui représente un taux cumulé de 3,5 patients par an. Par extrapolation, le nombre total de patient ne devrait pas dépasser une centaine au cours des dix prochaines années en considérant qu'aucun patient n'arrête le traitement.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

⁶J-M SAUDUBRAY, P. DE LONLAY, C. BEYLER, C. BARNERIAS, G. TOUATI. Maladies héréditaires du métabolisme. *Chapitre 428 : Déficit héréditaires du catabolisme des acides aminés : amino-acidopathies, aciduries organique.* IN : PIERRE GODEAU : TRAITE DE MEDECINE. Paris, Flammarion, Médecine-Sciences, 2004 : 1692-1700.

⁷ Orphanet : Tyrosinémie héréditaire de type I. In : <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-tyr.html>

⁸ Selon les données fournies par le laboratoire