



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHESE D'AVIS 21 JUILLET 2021

nitisinone

ORFADIN 2 mg, gélule

ORFADIN 5 mg, gélule

ORFADIN 10 mg, gélule

ORFADIN 20 mg, gélule

ORFADIN 4 mg/mL, suspension buvable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'alcaptonurie.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'alcaptonurie est une maladie génétique du métabolisme causée par une déficience de l'enzyme homogentisate 1,2 dioxygénase, troisième enzyme impliquée dans le catabolisme de la tyrosine et la dégradation de l'acide homogentisique (AHG). L'alcaptonurie se caractérise par une augmentation et une accumulation systémique d'AHG et de son produit d'oxydation (l'acide benzoquinone acétique) dans divers tissus (tels que le cartilage et le tissu conjonctif) et fluides corporels (tels que l'urine et la sueur). Cette accumulation conduit à une coloration foncée des urines, à une pigmentation (ochronose), et est responsable de multiples manifestations cliniques de la maladie.

L'alcaptonurie est une maladie chronique à évolution lente. L'espérance de vie n'est pas réduite mais un déclin fonctionnel progressif est observé dans les tâches quotidiennes avec une perte progressive de la mobilité et un syndrome douloureux invalidant.

La prise en charge des patients atteints d'alcaptonurie vise à prévenir l'ochronose, prévenir les complications articulaires, génito-urinaires et cardiovasculaires de la maladie, ainsi qu'à améliorer la qualité de vie des patients.

Il n'existe actuellement aucun médicament autorisé dans le traitement de l'alcaptonurie.

Les options thérapeutiques utilisées reposent notamment sur :

- les traitements symptomatiques des manifestations cliniques de la maladie, au fur et à mesure qu'elles surviennent (analgésie, physiothérapie, chirurgie pour arthroplastie),
- un régime diététique pauvre en phénylalanine et tyrosine, bien que celui-ci soit difficile à maintenir pour les patients et ne s'est pas révélée efficace pour améliorer les symptômes de l'alcaptonurie,
- l'utilisation hors AMM de la nitisinone le plus précocement possible en raison de son mécanisme d'action entraînant une réduction de la formation d'AHG et ainsi de son accumulation systémique, à l'origine des manifestations cliniques de la maladie.

Place du médicament

ORFADIN (nitisinone) est une alternative médicamenteuse dans la prise en charge des patients adultes atteints d'alcaptonurie, qui doit être utilisée en association à un régime diététique hypoprotidique strict pour limiter l'hypertyrosinémie. Il est le seul médicament à avoir l'AMM en France dans cette indication.

Le traitement par nitisinone conduit à une augmentation des taux de tyrosine, pouvant être associés à des effets indésirables oculaires (tels qu'une opacité cornéenne et des kératopathies) et cutanés. Il est indispensable d'associer le traitement par nitisinone à un régime alimentaire restreint en tyrosine et en phénylalanine pour limiter la toxicité associée à l'hypertyrosinémie. D'après le RCP, chez les patients développant des kératopathies, les taux plasmatiques de tyrosine devront être surveillés et maintenus en dessous de 500 micromoles/L, et la nitisinone devra être temporairement interrompue. Elle pourra être réintroduite après résolution des symptômes.

La Commission regrette l'absence de donnée chez les patients atteints d'alcaptonurie en phase pré-ochronotique où le mécanisme d'action de la nitisinone pourrait avoir un intérêt.

Compte tenu de l'histoire naturelle de l'alcaptonurie et de la nécessité de traiter les patients le plus précocement possible, en particulier durant l'enfance, pour éviter les complications invalidantes dont certaines irréversibles de la maladie, la Commission souligne néanmoins :

- l'importance de prévoir un développement en pédiatrie en concertation avec les centres de référence et de compétence, permettant de définir notamment l'âge auquel il est pertinent de débiter ce traitement,
- et d'évaluer l'opportunité d'un accès compassionnel dans l'attente des résultats du plan de développement pédiatrique.

► Recommandations particulières

Considérant les spécificités de la prise en charge de cette maladie rare et du profil de tolérance de la nitisinone, la Commission recommande que la prescription initiale de ORFADIN (nitisinone) soit restreinte aux médecins expérimentés dans la prise en charge de l'alcaptonurie (métaboliciens), en concertation avec les centres de référence et de compétence.

Un suivi régulier de la maladie et de la nutrition est indispensable pour s'assurer de l'efficacité thérapeutique de la nitisinone et de sa bonne tolérance.

