



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	ORFADIN (nitisinone) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'alcaptonurie (AKU).
SMR	FAIBLE
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'histoire naturelle de l'alcaptonurie et du besoin médical très partiellement couvert avec la nécessité de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés ayant l'AMM et visant à prévenir l'accumulation d'acide homogentisique (AHG) pour éviter les complications délétères de la maladie, - de la démonstration de l'efficacité de la nitisinone dans une étude randomisée en ouvert, comparative versus absence de traitement (SONIA 2), sur la réduction du taux d'AHG urinaire (critère de jugement principal évalué en aveugle) chez des patients adultes ayant un stade clinique avancé, <p>mais considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la faible pertinence clinique du critère de jugement biologique (taux d'AHG) dans cette population spécifique aux séquelles cliniques installées, - l'absence de données robustes documentant l'efficacité clinique de la nitisinone sur la progression des principales complications de l'alcaptonurie (par exemple les scores cliniques AKUSSI ou leurs composantes) à ce stade avancé de la maladie, - l'absence de données robustes sur la qualité de vie, particulièrement altérée dans cette maladie, <p>la Commission considère qu'ORFADIN (nitisinone), en association à un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle de l'adulte atteint d'alcaptonurie.</p>
ISP	ORFADIN (nitisinone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
Population cible	La population cible d'ORFADIN (nitisinone) dans l'alcaptonurie est estimée à 200 patients.

► Demande de données

Considérant les incertitudes sur l'impact de la nitisinone sur l'évolution clinique et sur sa tolérance, la Commission souhaite la mise en place d'un registre exhaustif des patients atteints d'alcaptonurie en France, incluant ceux traités par ORFADIN (nitisinone), dont l'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités et de la maladie,
- l'évolution clinique des patients,
- la tolérance de la nitisinone notamment ophtalmologique,
- la qualité de vie des patients.

La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans.

► Autres demandes

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.

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.

Dans ce cadre, la Commission recommande la mise en place d'un conditionnement adapté à la population pédiatrique dans cette indication.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication des spécialités ORFADIN (nitisinone) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes atteints d'alcaptonurie.

Les spécialités ORFADIN (nitisinone), précédemment autorisées dans le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de tyrosinémie héréditaire de type 1, ont obtenu le 22/10/2020 l'autorisation d'étendre leur AMM européenne dans le traitement des patients adultes atteints d'alcaptonurie.

Pour rappel, dans son avis d'inscription de juin 2007¹, la Commission a octroyé à ORFADIN (nitisinone) un SMR important et une ASMR II (importante) en association à un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine dans le traitement de patients ayant une tyrosinémie héréditaire de type 1.

La nitisinone est un inhibiteur compétitif de l'enzyme 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (HPPD) hépatique, deuxième enzyme responsable du métabolisme de la tyrosine. En inhibant le catabolisme de la tyrosine, la nitisinone entraîne une réduction de la formation d'acide homogentisique (AHG ; métabolite nocif) et ainsi de son accumulation systémique, cause sous-jacente de développement d'une ochronose (pigmentation bleue-noire) des articulations et du cartilage, et de développement des manifestations cliniques de la maladie chez les patients atteints d'alcaptonurie.

ORFADIN (nitisinone) est le premier traitement médicamenteux autorisé dans l'alcaptonurie. Il est disponible, à ce jour, sous forme de gélules et de solution buvable, uniquement chez l'adulte.

02 INDICATIONS

« Tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1)

ORFADIN est indiqué pour le traitement des patients adultes et pédiatriques (quel que soit l'âge) avec diagnostic confirmé de tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1), en association avec un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine.

Alcaptonurie (AKU)

ORFADIN est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'alcaptonurie (AKU). »

03 POSOLOGIE

« Posologie

Le traitement par la nitisinone doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients avec AKU.

La dose recommandée chez les patients adultes atteints d'AKU est de 10 mg une fois par jour.

Groupes particuliers de patients

Il n'existe aucune recommandation de dose spécifique pour les personnes âgées ou les patients présentant une affection rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ORFADIN chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de ORFADIN du 20 juin 2007

L'alcaptonurie (AKU), ou ochronose héréditaire, est une maladie génétique (autosomique récessive) du métabolisme causée par une déficience de l'enzyme homogentisate 1,2 dioxygénase (HGD), 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 coloration foncée des urines est le premier symptôme de la maladie, apparaissant dès la naissance, et est généralement le seul observé jusqu'à l'âge de 20-30 ans. Les signes cliniques ensuite reconnaissables se manifestent par une pigmentation des yeux et du cartilage de l'oreille (ochronose), et par une atteinte articulaire progressive (arthropathie ochronotique) : douleurs articulaires, atteinte de la colonne vertébrale entraînant une cyphoscoliose et une diminution de la flexion lombaire, arthropathie dégénérative des grosses articulations périphériques, altération de la mobilité articulaire, atteinte de la colonne thoracique avec altération de la fonction respiratoire.

La maladie peut également s'accompagner de ruptures musculaires, ligamentaires et tendineuses fréquentes, d'une ostéopénie ou de fractures, de complications génito-urinaires (calculs rénaux, prostatiques ou vésicaux) et de complications cardiaques (valvulopathie ou arythmies).

Les symptômes articulaires progressent jusqu'à ce que la douleur chronique nécessite une arthroplastie. Près de la moitié des patients nécessitent au moins une arthroplastie avant l'âge de 55 ans.

L'alcaptonurie est une maladie rare, dont la prévalence est estimée à environ 1 naissance sur 250 000 à 1 million. Cette maladie impacte la qualité de vie des patients (douleurs articulaires, symptômes, perte de mobilité) et peut provoquer diverses complications liées à l'arthropathie ochronotique (atteintes musculosquelettiques, génito-urinaires et cardiaques).

► Prise en charge

La prise en charge des patients atteints d'alcaptonurie vise à prévenir l'ochronose, prévenir les complications 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),
- 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,

² Ranganath, LR et al. Recent advances in management of alkaptonuria (invited review; best practice article). J. Clin. Pathol. 2013;66 : 367-73.

³ EPAR d'ORFADIN. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orfadin>

⁴ NHS. Alkaptonuria. 2018. Disponible sur : <https://www.nhs.uk/conditions/alkaptonuria/>

⁵ ORPHANET. Alkaptonuria. 2019. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=411

⁶ Suwannarat P et al. Use of nitisinone in patients with alkaptonuria. Metabolism 2005; 54: 719-28.

- 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.

► Conclusion sur la couverture du besoin médical

Il existe un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés ayant l'AMM et visant à prévenir la progression de la maladie en limitant l'accumulation systémique d'AHG et à améliorer la qualité de vie des patients atteints d'alcaptonurie.

Le besoin médical est très partiellement couvert par les traitements symptomatiques et les mesures diététiques.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ORFADIN (nitisinone) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez l'adulte dans le traitement de l'alcaptonurie.

05.1 Médicaments

Aucun médicament n'est à ce jour autorisé pour le traitement de l'alcaptonurie.

En plus du régime diététique et des traitements symptomatiques de la maladie, la nitisinone est utilisée hors AMM et recommandée⁵.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les comparateurs non médicamenteux pouvant être utilisés dans l'alcaptonurie sont un régime diététique pauvre en tyrosine et phénylalanine et une arthroplastie de la hanche ou du genou.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication AMM évaluée.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité ORFADIN (nitisinone) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s)
Royaume-Uni	Oui	Population d'AMM
Allemagne	Oui	Population d'AMM
Pays-Bas	Non (générique)	
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-
Hongrie	Oui	Population d'AMM
Danemark	Oui	Population d'AMM

Finlande	Oui	Population d'AMM
Norvège	Oui	Population d'AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de ORFADIN (nitisinone) dans l'alcaptonurie repose sur une étude de phase III (SONIA 2)⁷, contrôlée versus absence de traitement, randomisée, en ouvert (avec l'évaluateur en aveugle chaque fois que possible), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la nitisinone après 12 mois de traitement chez des patients adultes atteints d'alcaptonurie, suivie d'une période de traitement de 36 mois supplémentaires.

07.1 Efficacité : étude SONIA 2 versus absence de traitement

Référence	SONIA 2 (Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 2)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01916382
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de la nitisinone par rapport à l'absence de traitement en termes de réduction de l'excrétion urinaire d'acide homogentisique (AHG) sur 24 heures après 12 mois de traitement chez des patients adultes atteints d'alcaptonurie.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité , multicentrique, internationale, randomisée, en ouvert, avec l'évaluateur en aveugle chaque fois que possible ⁸ , en groupes parallèles, comparative versus absence de traitement, stratifiée selon le centre et l'âge (≤ 55 ans et >55 ans).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 05/05/2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 06/11/2019 Etude conduite dans 3 centres dans 3 pays (dont 1 centre en France ayant inclus 32 patients [23%])
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 25 ans ; - Diagnostic confirmé d'alcaptonurie ; - Manifestations cliniques d'alcaptonurie telles qu'une ochronose clinique ou des douleurs chroniques articulaires ou dorsales.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement par nitisinone dans les 3 mois de la randomisation ; - Allergie connue à la nitisinone ou à ses excipients ; - Femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception fiable, ou femme enceinte ou allaitante ; - Présence d'une tumeur maligne ; - Hypertension artérielle non contrôlée ; - Maladie cardiovasculaire instable ; - Valeurs biologiques : <ul style="list-style-type: none"> • Potassium sérique $< 3,0$ mmol/L ; • DFG < 60 ml/min ; • ALAT > 3 fois la borne supérieure de la normale ; • Hémoglobine $< 10,0$ g/dL ; • Plaquettes sanguines $< 100 \times 10^9/L$; • Numération totale des globules blancs $< 3,0 \times 10^9/L$ ou numération des neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$; - Antécédents d'abus d'alcool ou de drogues.

⁷ Ranganath LR et al. Efficacy and safety of once-daily nitisinone for patients with alkaptonuria (SONIA 2) : an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 ;8 :762–72.

⁸ L'évaluation a été réalisée en aveugle pour les critères dont les évaluations ne nécessitaient pas de contact direct entre l'évaluateur et le patient, tels que des critères basés sur des analyses urinaires ou sériques, et basés sur des imageries. L'évaluation en aveugle n'a pas été possible pour certains critères secondaires, tels que les évaluations de la douleur et de la qualité de vie, et les événements indésirables.

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>La durée totale de l'étude était de 48 mois (4 ans), avec une évaluation du critère de jugement principal à 12 mois et un suivi d'une durée de 36 mois supplémentaires.</p> <p>Une première visite était effectuée à 3 mois puis tous les ans. Un questionnaire de tolérance était rempli par les patients tous les 6 mois. La dernière visite à 49 mois était effectuée par téléphone.</p>  <p style="text-align: center;"> S + B + R = Visites de selection, inclusion et randomisation F = Visite finale ↑ = Visite de suivi par téléphone T = Questionnaire de tolérance </p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe nitisinone</u> : dose de 10 mg de nitisinone, administrée une fois par jour, le matin, par voie orale. La dose pouvait être diminuée à 2 mg (cf. motifs d'arrêt ou de modification de la nitisinone ci-dessous). - <u>Groupe contrôle</u> : absence de traitement. <p>La randomisation a été stratifiée par centre et par âge (≤ 55 ans et > 55 ans).</p> <p>Un régime pauvre en protéines a été conseillé à tous les patients afin de maintenir des taux de tyrosine aussi bas que possible sans introduire de régimes spécifiques. Une liste d'aliments particulièrement riches en tyrosine et en phénylalanine, à éviter, a été fournie aux patients.</p> <p><u>Motifs d'arrêt ou de modification de la nitisinone</u> : Un patient devait arrêter définitivement le traitement en cas de développement de signes ou symptômes oculaires ou d'une éruption cutanée (lésions hyperkératosiques), jugés comme étant liés à un taux de tyrosine élevé par l'investigateur.</p> <p>Les patients ayant eu un arrêt temporaire du traitement en raison d'une suspicion de toxicité à la tyrosine pouvaient reprendre l'étude à une dose plus faible de nitisinone (2 mg), à la discrétion de l'investigateur, après disparition des symptômes. Si les signes et symptômes n'étaient pas confirmés ultérieurement comme étant liés à la tyrosine, le patient poursuivait l'étude à la dose de 10 mg.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> Les patients étaient autorisés à continuer de prendre tout médicament chronique, mais aucune modification de la posologie n'était admise entre le mois précédent l'inclusion dans l'étude et dernière la visite de suivi, sauf en cas de nécessité médicale.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation du taux d'excrétion urinaire d'AHG sur 24 heures après 12 mois de traitement par rapport aux valeurs basales. Analyse ITTm.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Parmi les 14 critères de jugement secondaires (analyses exploratoires) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Excrétion urinaire de l'AHG sur 24 heures aux différents temps de l'étude ; - Proportion de patients atteignant le taux cible urinaire d'AHG ($< 300 \mu\text{mol}$) aux différents temps de l'étude ; - Taux plasmatique d'AHG sur 24 heures aux différents temps de l'étude ; - Variation de la pigmentation du cartilage de l'oreille après 48 mois ; - Variation du score clinique AKUSSI et du score modifié AKUSSI⁹ aux différents temps de l'étude ;

⁹ Le score clinique AKUSSI (*AKU severity score index*) est un indice d'évaluation de la gravité de la maladie, spécifique à l'alcaptonurie. Il évalue la gravité dans les domaines cliniques, articulaires et rachidiens. L'indice est réparti en 3 sous-catégories :

	<ul style="list-style-type: none"> - Variation du mouvement des articulations et de la colonne vertébrale et de d'autres évaluations rhumatologiques prédéfinies aux différents temps de l'étude ; - Variation de la qualité de vie mesurée par les questionnaires SF-36¹⁰, KOOS¹¹ et HAQ court¹² aux différents temps de l'étude.
Taille de l'échantillon	<p>Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 4 points entre les deux groupes sur le score clinique AKUSSI après 4 ans de traitement, avec une réduction de l'augmentation moyenne du score AKUSSI attendue dans le groupe contrôle de 8 points et celle dans le groupe traité de 4 points, une puissance de 80% et un risque alpha de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 128.</p> <p>Afin de tenir compte de possibles sorties d'étude, ce nombre a été évalué à 140 patients.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal :</u> L'analyse du critère de jugement principal a utilisé un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM), avec le traitement, la visite et l'interaction du traitement par visite comme facteurs fixes et le patient au sein du site comme facteur aléatoire. Les moyennes géométriques ajustées et le rapport des moyennes géométriques ajustées ont été utilisés pour évaluer les différences par rapport aux valeurs basales. L'analyse était prévue sur la population ITTm, ou sur la population PP si le pourcentage de patients de la population PP était inférieur à 85% de la population ITTm.</p> <p><u>Analyse des critères secondaires :</u> Aucune méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests n'a été utilisée. Les résultats sur ces critères sont donc purement exploratoires.</p> <p>La proportion de patients atteignant le seuil cible d'AHG urinaire a été analysée en utilisant le test exact de Fisher. Les patients n'ayant pas terminé l'étude ont été considérés comme n'ayant pas atteint le seuil cible.</p> <p>Les autres critères secondaires d'efficacité ont été analysés en utilisant le même modèle de MMRM que pour l'analyse du critère principal.</p> <p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT modifiée : patients randomisés ayant un taux d'AHG urinaire valide à l'inclusion. Cette population a été utilisée pour l'évaluation de l'efficacité. - Population PP (per protocol) : patients de la population ITTm qui n'avaient pas de violation importante au protocole¹³. Cette population était utilisée pour l'analyse du critère de jugement principal uniquement si le nombre de patients de la population PP était < 85% de la population ITTm. - Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude. Cette population a été utilisée pour l'évaluation de la tolérance.

- non rhumatologie non rachidienne : pigmentation des yeux et des oreilles, calculs rénaux et prostatiques, critères musculosquelettiques (fractures osseuses, ruptures tendineuses / ligamentaires / musculaires, ostéopénie de la hanche) et cardiaques (sténose ou sclérose aortique), déficience auditive, tympan sombre.
- rhumatologie non rachidienne : douleurs articulaires, maladie ostéoarticulaire non rachidienne, arthroscopies, arthroplasties ;
- rhumatologie rachidienne : douleurs rachidiennes, maladie ostéoarticulaire de la colonne vertébrale, cyphose, scoliose.

Le score modifié AKUSSI n'inclut pas les critères de pigmentation. Un score plus élevé représente une plus grande sévérité des manifestations de l'AKU.

¹⁰ Le score SF-36 est un auto-questionnaire qui mesure la santé des patients. Il est composé de 36 critères répartis en 8 sections échelonnés. L'échelle du score est comprise entre 0 (= incapacité maximale) et 100 (= absence d'incapacité).

¹¹ Le score KOOS (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*) est un indice d'évaluation de la fonction physique des patients. Il est composé de 36 éléments répartis en 5 sous-échelles : douleur, autres symptômes, fonction dans la vie quotidienne, fonction dans le sport et les loisirs et qualité de vie liée au genou. Le score est un pourcentage compris entre 0 (= problèmes extrêmes) et 100 (= aucun problème).

¹² Le score HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) est un indice d'évaluation de l'état fonctionnel du patient. Il repose sur 5 dimensions : invalidité, douleur, effets des médicaments, coûts des soins et mortalité. Le HAQ court comprend uniquement les dimensions d'invalidité et de la douleur. Un score plus élevé indique un degré plus élevé d'incapacité.

¹³ Diagnostic d'AKU manquant à l'inclusion, collecte d'urine sur 24 heures manquante ou incomplète au 12^{ème} mois, ou mauvaise observance avec le traitement de l'étude (<80%).

Principaux amendements au protocole :

Amendement 1 (approuvé avant l'inclusion des patients) : identification de la dose à utiliser dans l'étude (10 mg), définition du taux cible de l'AHG urinaire (<300 µmol), ajout de la possibilité de réduire la dose en cas de symptômes liés à l'augmentation de la tyrosine, évaluation du critère principal après 1 an de traitement, et clarifications sur les différentes évaluations.

Résultats**► Effectifs**

Au total, 138 patients ont été randomisés dans l'étude : 69 patients dans chaque groupe de traitement. Tous les patients ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (cf. Tableau 1).

Parmi ces patients, 30 (22%) ont arrêté prématurément l'étude : 23% dans le groupe contrôle et 20% dans le groupe nitisinone. Les principaux motifs d'arrêt ont été un retrait du consentement (respectivement 14,5% et 6%) et la survenue d'un événement indésirable (respectivement 1% et 13%). Un patient dans chaque groupe a été perdu de vue au cours de l'étude.

Une violation majeure au protocole a été rapportée chez 9 patients : 6 patients dans le groupe contrôle et 3 patients dans le groupe nitisinone. Tous ces patients ont été exclus de la population PP en raison de l'absence de données à 12 mois sur le taux d'AHG urinaire.

Tableau 1. Disposition des patients

Population d'analyse	Groupe contrôle	Groupe nitisinone	Total
Population randomisée, N	69	69	138
Population ITTm, n (%)	69 (100)	69 (100)	138 (100)
Population PP, n (%)	63 (91,3)	66 (95,7)	129 (93,5)
Population de tolérance, n (%)	69 (100)	69 (100)	138 (100)

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients était de 49 ans (26 à 70 ans), avec une majorité âgée de 55 ans ou moins (70%). Seuls 5% des patients étaient âgés de 65 ans ou plus à l'inclusion. La majorité des patients était des hommes (62%). Tous les patients avaient un DFG estimé > 60 ml/min/1,73 m² (insuffisance rénale légère à fonction rénale normale).

Des différences sur les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été observées entre le groupe nitisinone et le groupe contrôle (cf. Tableau 2). Les patients traités par nitisinone avaient une proportion de patients âgés de plus de 55 ans plus élevée, un état clinique globalement plus compromis, un score AKUSI plus sévère, et avaient eu plus fréquemment recours à une arthroplastie. L'utilisation des médicaments analgésiques et anti-inflammatoires étaient légèrement plus fréquente dans le groupe nitisinone.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude SONIA 2 (population ITTm)

	Groupe contrôle N=69	Groupe nitisinone N=69
Age (ans)		
Moyenne (écart-type)	47,6 (10,1)	49,0 (11,3)
Médiane (min ; max)	48,0 (27 ; 67)	51,0 (26 ; 70)
Catégorie d'âge, n (%)		
≤ 55 ans	50 (72,5)	46 (66,7)
> 55 ans	19 (27,5)	23 (33,3)
Sexe, n (%)		
Homme	40 (58,0)	45 (65,2)
Femme	29 (42,0)	24 (34,8)
Indice de masse corporelle (kg/m²)		
Moyenne (écart-type)	74,1 (15,6)	74,8 (14,8)

Médiane (min ; max)	73,0 (46 ; 122)	75,0 (36 ; 110)
DGF estimé (ml/min/1,73m²)		
Moyenne (écart-type)	117,9 (23,6)	113,6 (30,15)
Médiane (min ; max)	118 (68,2 ; 203,8)	109,5 (71,5 ; 246,3)
Taux d'AHG urinaire (µmol)		
Moyenne (écart-type)	35 394 (13 868,5)	35 019 (13 124)
Médiane (min ; max)	33 742 (11 365 ; 84 320)	33 291 (7 457 ; 76 365)
Taux d'AHG plasmatique (µmol/L)		
Moyenne (écart-type)	28,26 (8,66)	30,35 (10,98)
Médiane (min ; max)	27,3 (10,9 ; 51,9)	28,0 (13,4 ; 67,5)
Antécédents médicaux		
Calculs prostatiques	18 (45,0) *	23 (51,1) *
Calculs rénaux	18 (26,1)	22 (31,9)
Ostéopénie de la hanche	42 (60,9)	46 (66,7)
Fracture	11 (15,9)	15 (21,7)
Rupture (tendon, muscle, ligament)	21 (30,4)	17 (24,6)
Sclérose/sténose aortique	18 (26,1)	25 (26,2)
Cyphoses	10 (14,5)	15 (21,7)
Scoliose	67 (97,1)	65 (94,2)
Arthroscopies	13 (18,8)	13 (18,8)
Arthroplasties	12 (17,4)	17 (24,6)
Examen physique anormal à l'inclusion		
Oculaire	43 (62,3)	39 (56,5)
ORL	54 (78,3)	55 (79,7)
Cardiaque	13 (18,8)	14 (20,3)
Musculosquelettique	48 (69,6)	45 (65,2)
Peau	11 (15,9)	10 (14,5)
Principaux traitements concomitants à l'inclusion		
Anilides	16 (23,2)	14 (20,3)
IPP	13 (18,8)	14 (20,3)
Vitamine D et analogues	8 (11,6)	16 (23,2)
Dérivés de l'acide acétique et apparentés	11 (15,9)	11 (15,9)
Beta bloquants sélectifs	14 (20,3)	8 (11,6)
Dérivés de l'acide propionique	7 (10,1)	11 (15,9)
Acide ascorbique (vitamine C)	9 (13,0)	8 (11,6)
Autres opioïdes	8 (11,6)	8 (11,6)
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	7 (10,1)	7 (10,1)
Score clinique AKUSSI		
Moyenne (écart-type)	80,5 (33,4)	87,0 (34,2)
Médiane (min ; max)	82 (14 ; 165)	91 (16 ; 152)
Score modifié AKUSSI		
Moyenne (écart-type)	54,1 (24,9)	56,7 (26,7)
Médiane (min ; max)	52 (9 ; 117)	59 (4 ; 113)
Catégories du score		
0 - < 5	0 (0,0)	1 (1,4)
5 - < 10	1 (1,4)	1 (1,4)
10 - < 20	3 (4,3)	5 (7,2)
20 - < 30	8 (11,6)	5 (7,2)
30 - < 40	8 (11,6)	6 (8,7)
40 - < 50	12 (17,4)	9 (13,0)
≥ 50	37 (53,6)	42 (60,9)

* Pourcentage calculé parmi les hommes : n=40 dans le groupe contrôle et n=45 dans le groupe nitisinone
Sources : rapport d'étude clinique et EPAR

► Critère de jugement principal (population ITTm)

Après 12 mois de traitement, l'excrétion d'AHG urinaire sur 24 heures a été significativement réduite dans le groupe nitisinone par rapport à l'absence de traitement, avec une moyenne géométrique ajustée du rapport nitisinone/contrôle de 0,003 ([0,003 ; 0,004] ; p<0,0001), soit une différence de 99,7% (cf. Tableau 3).

Tableau 3. Résultats sur le critère de jugement principal (population ITTm ; MMRM)

	Groupe contrôle N=69	Groupe nitisinone N=69
A l'inclusion		
Moyenne (écart-type)	35 393,6 (13 868,5)	35018,7 (13124,3)
Moyenne géométrique	32 746,1	32 572,5
Après 12 mois de traitement		
Moyenne géométrique ajustée [IC95%]	26 027,9 [21649,6 ; 31291,8]	85,7 [71,8 ; 102,2]
Rapport nitisinone/contrôle		
Moyenne géométrique ajustée [IC95%]		0,003 [0,003 ; 0,004]
p-value		<0,001

► Critères de jugement secondaires (analyses exploratoires)

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont purement exploratoires et ne sont présentés qu'à titre indicatif.

Taux d'excrétion urinaire d'AHG sur 24 heures

La réduction du taux d'AHG urinaire sur 24 heures a été maintenue après 48 mois de traitement ; La moyenne géométrique ajustée a été de 158,1 µmol dans le groupe nitisinone et de 29 936,1 µmol dans le groupe contrôle, soit une moyenne géométrique ajustée du rapport nitisinone/contrôle de 0,005 [0,003 ; 0,008].

Proportion de patients avec un taux d'AHG urinaire sur 24 heures < 300 µmol

Dans le groupe nitisinone, 88% des patients ont atteint le seuil d'AHG urinaire cible après 12 mois de traitement. Cette proportion a diminué à 75% après 24 mois, 69% après 36 mois et à 59% après 48 mois de traitement.

Parmi les 28 patients (41%) n'ayant pas atteint le taux cible après 48 mois de traitement : 14 (20%) n'avaient pas assisté à cette visite, 4 (6%) recevaient une dose réduite de nitisinone (2 mg) et 10 (15%) recevaient une dose standard (10 mg).

Dans le groupe contrôle, aucun patient n'a atteint le seuil d'AHG urinaire cible au cours de l'étude.

Taux plasmatique d'AHG sur 24 heures

Dans le groupe traité par nitisinone, le taux d'AHG plasmatique sur 24 heures a variait de 28,57 µmol/L avant traitement à 0,31 µmol/L après 12 mois et 0,78 µmol/L après 48 mois de traitement.

Dans le groupe contrôle, ce taux a varié de 26,90 µmol/L à l'inclusion à 26,16 µmol/L après 12 mois et 32,27 µmol/L après 48 mois de suivi.

La moyenne géométrique ajustée du rapport nitisinone/contrôle a été de 0,01 [0,01 ; 0,02] après 12 mois et de 0,02 [0,02 ; 0,03] après 48 mois de traitement.

Variation du score clinique et modifié AKUSSI

Après 48 mois de traitement, la moyenne ajustée du score clinique AKUSSI a augmenté de 7,4 points dans le groupe nitisinone et de 16,1 points dans le groupe contrôle, soit une différence moyenne ajustée de -8,6 points [-16,0 ; -1,2].

La moyenne ajustée du score modifié AKUSSI a augmenté de 8,8 points dans le groupe nitisinone et de 12,4 points dans le groupe contrôle, soit une différence de -3,6 points [-9,6 ; 2,4].

Variation de la pigmentation oculaire

Après 48 mois de traitement, la moyenne ajustée du score de pigmentation oculaire a augmenté de 0,5 points dans le groupe nitisinone et de 3,0 points dans le groupe contrôle, soit une différence de -2,5 points [-3,9 ; -1,0].

Variation de la pigmentation du cartilage des oreilles

Après 48 mois de traitement, la moyenne ajustée du score de pigmentation des oreilles a varié de -0,2 points dans le groupe nitisinone et de +0,3 points dans le groupe contrôle, soit une différence de -0,5 points [-0,9 ; -0,1].

Résultats des principales variables individuelles du score mAKUSSI

Les proportions de patients ayant rapporté au moins un nouvel événement de calculs prostatiques, de calculs rénaux, de fractures, de ruptures du tendon/ligament/muscle ou ayant eu une arthroplastie sont résumées dans le Tableau 4.

Après 48 mois de traitement, la moyenne ajustée du :

- score T de l'ostéopénie des hanches a été diminuée de 0,19 [-0,29 ; -0,09] dans le groupe contrôle et de 0,05 [-0,15 ; 0,05] dans le groupe nitisinone.
- nombre de douleurs articulaires été diminuée de 0,2 [-0,5 ; 0,2] dans le groupe contrôle et de 0,6 [-1,6 ; -0,3] dans le groupe nitisinone.
- nombre de régions rachidiennes avec une douleur été diminuée de 0,2 [-0,9 ; 0,4] dans le groupe contrôle et de 1,0 [-0,9 ; -0,3] dans le groupe nitisinone.

Une amélioration de la sténose ou sclérose aortique a été observée chez 28% des patients du groupe contrôle et 23% des patients du groupe nitisinone ; une dégradation a été observée chez respectivement 1,4% et 5,8%. Elle a été inchangée chez respectivement 48% et 51%.

Un patient (1,4%) du groupe contrôle a eu une amélioration de la scoliose contre aucun du groupe nitisinone. Une dégradation a été observée chez 3 patients du groupe contrôle (4,3%) et 4 patients du groupe nitisinone (5,8%). La sclérose a été inchangée chez respectivement 71% et 74%.

Tableau 4. Variables du score modifié AKUSSI (population ITTm)

Patients avec au moins un nouvel événement après 48 mois de traitement, n (%)	Groupe contrôle N=69	Groupe nitisinone N=69
Calculs prostatiques	19 (47,5)	15 (33,3)
Calculs rénaux	11 (15,9)	16 (23,2)
Fractures	7 (10,1)	3 (4,3)
Ruptures du tendon, ligament ou muscle	13 (18,8)	4 (5,8)
Arthroplastie	10 (14,5)	17 (24,6)

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SONIA 2 dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : SF-36, KOOS (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*) et HAQ (*Health Assessment Questionnaire*).

Les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où les patients n'étaient pas en aveugle au traitement à l'étude, et qu'aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole. Au total, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude SONIA 2

La durée médiane d'exposition a été de 3,96 ans dans le groupe nitisinone et de 3,87 jours dans le groupe contrôle (absence de traitement). Près de 96% des patients ont été exposés plus d'un an, 95% plus de 2 ans, 90% plus de 3 ans et 24% plus de 4 ans, avec un pourcentage légèrement inférieur dans le groupe nitisinone.

Parmi les 69 patients du groupe nitisinone, 8 ont eu une diminution de la dose à 2 mg/jour en raison d'événements indésirables oculaires liés à la tyrosine.

Au total, 84% des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI), avec une proportion similaire entre les deux groupes (cf. Tableau 5). Le nombre d'EI rapporté a cependant été plus élevé dans le groupe nitisinone (400 contre 284 dans le groupe contrôle).

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ dans un groupe) avec une proportion plus élevée dans le groupe nitisinone que dans le groupe contrôle ont été : une augmentation du poids (20% contre 6%), une kératopathie (13% contre 0%), une douleur oculaire (12% contre 0%), une chute (12% contre 9%), une arthralgie (9% contre 6%), un œil sec (9% contre 1%), une céphalée (9% contre 3%), une bronchite (7% contre 1%), une infection des voies urinaires (6% contre 3%), une pneumonie (6% contre 0%), un larmoiement accru (6% contre 1%) et une hyperémie oculaire (6% contre 0%).

Des événements oculaires ont été signalés chez 36% des patients traités du groupe nitisinone contre 12% des patients du groupe contrôle.

Une kératopathie n'a été observée que chez les patients traités par nitisinone. Elle a entraîné une interruption temporaire ou définitive du traitement chez 10 patients (14%) du groupe nitisinone : 9 patients ont présenté une kératopathie confirmée dans au moins un œil et 1 patient a rapporté une suspicion de kératopathie basée sur des symptômes de douleur oculaire. Ce dernier patient a été retiré de l'étude.

La kératopathie a été complètement résolue chez les 9 patients restants après l'arrêt temporaire de la nitisinone (≥ 2 mois). Parmi eux, 8 patients ont repris le traitement à une dose réduite : 5 ont eu des symptômes récurrents et ont arrêté l'étude ; 2 sont restés asymptomatiques à la fin de l'étude ; et un patient a rapporté une kératopathie lors de la dernière visite.

Un EI grave a été rapporté chez 38% des patients, avec une proportion similaire entre les deux groupes. Les EI grave les plus fréquemment rapportés dans le groupe nitisinone ($\geq 2\%$) que dans le groupe contrôle ont été : arthralgie (9% contre 4%), arthrite (7% contre 4%), thrombose veineuse profonde (4% contre 1%), infarctus du myocarde (3% contre 1%), pneumonie (3% contre 0%), et embolie pulmonaire (3% contre 0%). Aucun EI grave n'a été jugé lié à la nitisinone par l'investigateur.

Une proportion plus élevée de patient du groupe nitisinone a signalé un EI lié au traitement (26%) par rapport aux patients du groupe contrôle (1%). Les EI considérés comme liés à la nitisinone ont été : un trouble oculaire, un trouble cardiaque, un néoplasme. Ils ont conduit à des ajustements de doses chez 12% des patients.

Dix patients ont rapporté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement : un patient du groupe contrôle (grossesse), et 9 patients du groupe nitisinone (kératopathie chez 5 patients, douleur oculaire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, cancer de l'endomètre).

Deux décès sont survenus au cours de l'étude, tous dans le groupe nitisinone : insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde. Aucun n'a été considéré comme lié à la nitisinone par l'investigateur.

Les taux de tyrosine sérique ont été nettement augmentés chez les patients atteints d'alcaptonurie traités par nitisinone. Ils ont été supérieurs à 500 $\mu\text{mol/L}$ chez tous les patients après 12 mois de traitement par nitisinone (taux médian de 925 $\mu\text{mol/L}$ contre 55 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe contrôle). La réduction de la dose à 2 mg/jour chez les patients atteints de kératopathie n'a pas entraîné de fortes diminutions des taux de tyrosine sérique (taux médian de 901,5 $\mu\text{mol/L}$ pour 2 mg/jour contre 1 059,5 $\mu\text{mol/L}$ pour 10 mg/jour).

Une augmentation de la phosphatase alcaline a été rapportée chez les patients traités par nitisinone après 48 mois de traitement (+ 10 μL contre +0,8 μL dans le groupe contrôle). Elle a été considérée comme cliniquement significative chez 4 patients (5,8%).

Tableau 5. Evénements indésirables (population de tolérance)

Catégories d'événement indésirables, n (%)	Groupe contrôle N=69	Groupe nitisinone N=69
EI	57 (82,6)	59 (85,5)
EI graves	26 (37,7)	27 (39,1)
EI considérés liés au traitement	-	18 (26,1)
Décès	0 (0,0)	2 (2,9)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	1 (1,4)	9 (13,0)
EI ayant entraîné une réduction dose	-	8 (11,6)

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de ORFADIN (nitisinone) (version 5.2 du 20/02/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Manque d'efficacité - Troubles cognitifs et du développement (non concernés pour l'AKU) - Toxicité embryo-fœtale - Exposition au nitisinone au cours de l'allaitement
Informations manquantes	- Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 - Utilisation chez les personnes âgées - Utilisation chez la femme enceinte

7.3.3 Données issues des PSUR

Les spécialités ORFADIN (nitisinone) sont autorisées depuis janvier 2002 aux Etats-Unis et depuis février 2005 en Europe dans le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type 1.

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR disponible couvrant la période du 21 février 2019 au 20 février 2020. L'exposition mondiale à la nitisinone a été estimée à 1 769 patients- année durant cette période (dont 904 patients-année en Europe).

Un signal de tolérance a été détecté lors de l'analyse des données de l'étude SONIA 2 durant le PSUR : « événements infectieux ». Ce signal a été clôturé et réfuté.

Aucune action de minimisation des risques n'a été réalisée durant la période du PSUR.

7.3.4 Données issues du RCP

4.4 Mises en garde et précautions d'emploi

Des mises en gardes et précautions particulières d'emploi relatives au risque de troubles visuels et hématologiques sont décrites dans le RCP.

Surveillance des taux de tyrosine plasmatique

« Un examen oculaire avec lampe à fente est recommandé avant d'instaurer un traitement par nitisinone, puis régulièrement par la suite, au moins une fois par an. Un patient présentant des troubles visuels durant le traitement par nitisinone doit être rapidement examiné par un ophtalmologiste ».

« AKU : Chez les patients développant des kératopathies, les taux plasmatiques de tyrosine devront être surveillés. Un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine devra être instauré pour maintenir les taux plasmatiques de tyrosine en dessous de 500 micromoles/L. Par ailleurs, la nitisinone devra être temporairement interrompue et pourra être réintroduite après résolution des symptômes ».

Surveillance des plaquettes sanguines et des leucocytes

« Il est recommandé de contrôler régulièrement les taux de plaquettes sanguines et de leucocytes, chez les patients atteints d'HT-1 comme chez ceux atteints d'AKU, puisque quelques cas de

thrombocytopénie et de leucopénie réversibles ont été observés lors de l'évaluation clinique dans le cadre de l'HT-1 ».

4.8 Effets indésirables

« Par son mode d'action, la nitisinone augmente les taux de tyrosine chez tous les patients traités par nitisinone. Les effets indésirables oculaires, tels que conjonctivite, opacité cornéenne, kératite, photophobie et douleur oculaire, liés à des taux de tyrosine élevés sont par conséquent fréquents chez les patients atteints d'HT-1 comme chez ceux atteints d'AKU ».

Liste des effets indésirables

D'après le RCP, les effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'AKU sont résumés dans le Tableau 6.

Tableau 6. Effets indésirables rapportés chez des adultes atteints d'AKU

Classe de système d'organes MedDRA	Fréquence chez les patients atteints d'AKU ¹	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Bronchite, pneumonie
Affections oculaires	Très fréquent ²	Kératopathie
	Très fréquent ²	Douleur oculaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit, rash
Investigations	Très fréquent	Taux de tyrosine élevés

¹ La fréquence est basée sur une étude clinique portant sur l'AKU.

² Des taux de tyrosine élevés sont associés à une réaction oculaire indésirable. Les patients de l'étude dans l'AKU ne suivaient pas de régime alimentaire à faible teneur en tyrosine ou en phénylalanine.

Description de certains effets indésirables

« Le traitement par nitisinone conduit à une augmentation des taux de tyrosine. Des taux élevés de tyrosine ont été associés à des effets indésirables oculaires tels qu'une opacité cornéenne et des lésions hyperkératosiques chez les patients atteints d'HT-1 et d'AKU. Un régime alimentaire restreint en tyrosine et en phénylalanine devrait limiter la toxicité associée à ce type de tyrosinémie en diminuant les taux de tyrosine ».

07.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de ORFADIN (nitisinone) dans l'extension d'indication du traitement de l'alcaptonurie chez l'adulte repose sur une étude clinique de phase III (SONIA 2), de supériorité, randomisée, en ouvert (avec l'évaluateur en aveugle chaque fois que possible), contrôlée versus absence de traitement, d'une durée totale de 4 ans (évaluation du critère principal à 12 mois, puis suivi supplémentaire de 36 mois).

Effacité (dont qualité de vie)

L'étude SONIA 2 a évalué l'effet d'une dose de 10 mg/jour de nitisinone versus absence de traitement chez 138 patients âgés d'au moins 25 ans, atteints d'une alcaptonurie confirmée avec manifestations cliniques de la maladie (ochronose ou douleurs chroniques articulaires ou dorsales). La dose pouvait être diminuée à 2 mg en cas de suspicion de toxicité liée à la tyrosine. Un régime pauvre en protéines a été conseillé à tous les patients afin de maintenir des taux de tyrosine aussi bas que possible sans introduire de régimes spécifiques. Une liste d'aliments particulièrement riches en tyrosine et en phénylalanine a été fournie aux patients.

Des différences sur les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été observées entre le groupe nitisinone et le groupe contrôle. Les patients traités par nitisinone avaient une proportion de patients âgés > 55 ans plus élevée, un état clinique globalement plus compromis, un

score AKUSSI plus sévère, et avaient eu plus fréquemment recours à une arthroplastie. L'utilisation des médicaments analgésiques et anti-inflammatoires étaient également légèrement plus fréquente dans le groupe nitisinone.

Après 12 mois de traitement, l'excrétion d'AHG urinaire sur 24 heures (critère de jugement principal) a été significativement réduite dans le groupe nitisinone par rapport à l'absence de traitement, avec une moyenne géométrique ajustée du rapport nitisinone/contrôle de 0,003 ([0,003 ; 0,004] ; $p < 0,0001$), soit une différence de 99,7%.

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur les critères de jugement secondaires sont considérés à titre exploratoire. Après 48 mois de traitement :

- La réduction du taux d'AHG urinaire sur 24 heures a été maintenue dans le groupe nitisinone (moyenne géométrique ajustée = 158,1 μmol versus 29 936,1 μmol dans le groupe contrôle).
- 59% des patients traités par nitisinone ont atteint le seuil d'AHG urinaire cible ($< 300 \mu\text{mol}$) versus aucun patient dans le groupe contrôle.
- Le taux d'AHG plasmatique sur 24 heures a diminué de -27,79 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe nitisinone versus +5,4 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe contrôle.
- La moyenne ajustée du score clinique AKUSSI a augmenté de 7,4 points dans le groupe nitisinone versus 16,1 points dans le groupe contrôle. La moyenne ajustée du score modifié AKUSSI a augmenté respectivement de 8,8 points versus 12,4 points.
- La moyenne ajustée du score de pigmentation oculaire a augmenté de 0,5 points dans le groupe nitisinone versus 3,0 points dans le groupe contrôle. Celle du score de pigmentation des oreilles a varié de -0,2 points dans le groupe nitisinone versus +0,3 points dans le groupe contrôle.

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SONIA 2 dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : SF-36, KOOS (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*) et HAQ (*Health Assessment Questionnaire*). Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats dans la mesure où les patients n'étaient pas en aveugle au traitement à l'étude, et qu'aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole.

► Tolérance

Dans l'étude SONIA 2, 96% des patients ont été exposés plus d'un an, 95% plus de 2 ans, 90% plus de 3 ans et 24% plus de 4 ans, avec un pourcentage légèrement inférieur dans le groupe nitisinone.

Parmi les 69 patients du groupe nitisinone, 8 ont eu une diminution de la dose à 2 mg/jour en raison d'événements indésirables oculaires liés à la tyrosine.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par nitisinone que chez les patients non traités ont été des événements oculaires (tels qu'une kératopathie, les douleurs oculaires, un œil sec, un larmoiement accru, une hyperémie oculaire) en raison du mécanisme d'action de la nitisinone, des infections (telles qu'une bronchite, une infection des voies urinaires, une pneumonie), des céphalées et une prise de poids.

Une kératopathie a entraîné une interruption temporaire ou définitive du traitement chez 10 patients (14%) traités par la nitisinone contre aucun patient non traité. Elle a été réversible après l'arrêt de la nitisinone.

Deux décès sont survenus au cours de l'étude, tous dans le groupe nitisinone : insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde. Aucun n'a été considéré comme lié à la nitisinone par l'investigateur.

Les taux de tyrosine sérique ont été nettement augmentés chez les patients atteints d'alcaptonurie traités par nitisinone. Ils ont été supérieurs à 500 $\mu\text{mol/L}$ chez tous les patients après 12 mois de traitement par nitisinone (taux médian de 925 $\mu\text{mol/L}$ contre 55 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe contrôle).

Le profil de tolérance de la nitisinone chez les patients adultes atteints d'alcaptonurie a été globalement similaire à celui déjà connu dans l'HT-1. Cependant, certains événements indésirables ont été plus fréquemment rapportés chez les patients atteints d'alcaptonurie, tels que les événements oculaires (kératopathie, douleur oculaire) et les infections (notamment au niveau du système respiratoire). Ces événements sont décrits dans le RCP de ORFADIN (nitisinone).

► Discussion

L'efficacité de la nitisinone a été démontrée versus l'absence de traitement chez les patients adultes atteints d'alcaptonurie avec manifestations cliniques en termes de réduction des taux d'AHG urinaire et plasmatique. Ce schéma d'étude, randomisé et comparatif, est adapté. Pour autant, le choix du critère de jugement principal (la variation du marqueur biologique) n'est pas le plus pertinent dans la population incluse dans l'étude.

En effet, si la Commission reconnaît l'intérêt et la pertinence de la réduction biologique du taux d'AHG à un stade précoce de la maladie pour éviter les conséquences de son accumulation, c'est-à-dire dans une population pédiatrique et/ou en l'absence de manifestations cliniques, la pertinence de ce même critère dans l'étude SONIA 2 (inclusion de patients adultes, à un stade de la maladie avancé avec complications cliniques installées), n'est pas acquise.

Dans la population de l'AMM et plus spécifiquement dans la population incluse dans l'étude, une absence de progression des manifestations cliniques, critère d'intérêt, était attendue pour démontrer l'intérêt du traitement dans la stratégie thérapeutique. En effet, chez l'adulte symptomatique à un stade avancé avec des conséquences cliniques non réversibles (population incluse dans l'étude SONIA 2), le besoin médical est de documenter et démontrer l'efficacité (y compris qualité de vie) clinique sur les principales complications de l'alcaptonurie déjà installées. Or d'une part les scores cliniques et modifiés AKUSI ainsi que leurs composantes ont été évalués de façon exploratoire, et d'autre part, la durée de l'étude au regard de l'évolution naturelle de la maladie et du mécanisme d'action de la spécialité, ne semble pas permettre une telle démonstration.

La Commission s'étonne du choix fait par le laboratoire de tester un médicament réduisant le taux d'AHG urinaire/plasmatique, c'est-à-dire le processus causal de la maladie, à un stade avancé de l'alcaptonurie où les séquelles sont déjà présentes. La Commission regrette dans cette population adulte avec atteinte clinique l'absence de données robustes sur la qualité de vie, particulièrement altérée dans cette maladie, alors qu'une amélioration de la qualité de vie aurait été attendue.

Elle regrette aussi l'absence de donnée chez les patients atteints d'alcaptonurie en phase pré-ochronotique permettant d'évaluer la prévention des complications de la maladie.

La portée des résultats de l'étude SONIA 2 est également limitée par :

- Le fait qu'aucun suivi des apports en protéines n'était prévu dans l'étude, alors que la diététique est essentielle pour la gestion de l'augmentation de la tyrosine sous traitement par nitisinone.
- L'absence de données chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère (critère d'exclusion de l'étude SONIA 2) et chez les patients atteints d'une maladie hépatique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. Il n'existe aucune donnée robuste permettant d'évaluer l'efficacité de la nitisinone sur l'absence de progression des manifestations cliniques de l'alcaptonurie, critère pertinent dans la population étudiée dans SONIA 2.

En conséquence, ORFADIN (nitisinone) n'apporte pas de réponse au besoin médical très partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

7.5.2 Dans d'autres indications

L'étude de tolérance post-autorisation OPAL, non interventionnelle, réalisée pour évaluer la sécurité à long terme de la nitisinone en Europe chez les patients atteints d'HT-1 en soins cliniques standard est à ce jour finalisée.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 de ORFADIN (nitisinone) dans la stratégie thérapeutique :

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.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► L'alcaptonurie est une maladie génétique rare du métabolisme causée par une déficience enzymatique, qui se caractérise par une accumulation systémique de l'acide homogentisique et de son produit d'oxydation (l'acide benzoquinone acétique) depuis l'enfance, conduisant à un processus d'ochronose et l'apparition de manifestations cliniques. C'est une maladie grave qui impacte la qualité de vie des patients (douleurs articulaires, symptômes, perte de la mobilité) et qui peut provoquer diverses complications liées à l'arthropathie ochronotique (atteintes musculosquelettiques, génito-urinaires et cardiaques).

► La spécialité ORFADIN (nitisinone) est un médicament à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la nitisinone est faible chez l'adulte, en raison des limites soulevées dans la rubrique Résumé et Discussion.

► Il n'existe pas de médicament autorisé dans cette indication. Les options thérapeutiques actuelles reposent sur un régime diététique pauvre en protéines (tyrosine et phénylalanine) et sur les traitements symptomatiques de la maladie.

► 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.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical très partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié du fait d'un impact non démontré sur la morbi-mortalité, la qualité de vie, et sur le parcours de soins,

ORFADIN (nitisinone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ORFADIN (nitisinone) est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'histoire naturelle de l'alcaptonurie et du besoin médical très partiellement couvert avec la nécessité de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés ayant l'AMM et visant à prévenir l'accumulation d'acide homogentisique (AHG) pour éviter les complications délétères de la maladie,
- de la démonstration de l'efficacité de la nitisinone dans une étude randomisée en ouvert, comparative versus absence de traitement (SONIA 2), sur la réduction du taux d'AHG urinaire (critère de jugement principal évalué en aveugle) chez des patients adultes ayant un stade clinique avancé,

mais considérant :

- la faible pertinence clinique du critère de jugement biologique (taux d'AHG) dans cette population spécifique aux séquelles cliniques installées,
- l'absence de données robustes documentant l'efficacité clinique de la nitisinone sur la progression des principales complications de l'alcaptonurie (par exemple les scores cliniques AKUSSI ou leurs composantes) à ce stade avancé de la maladie,
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie, particulièrement altérée dans cette maladie,

la Commission considère qu'ORFADIN (nitisinone), en association à un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle de l'adulte atteint d'alcaptonurie.

09.3 Population cible

La population cible d'ORFADIN correspond aux patients adultes atteints d'alcaptonurie.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence de l'AKU n'a été retrouvée.

La prévalence de l'AKU a été estimée à 1 cas sur 250 000 à 1 million de personnes¹⁴. Après extrapolation à la population française¹⁵, entre 53 et 212 patients auraient une alcaptonurie en 2021.

La population cible d'ORFADIN (nitisinone) dans l'alcaptonurie est estimée à 200 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demande de données

Considérant les incertitudes sur l'impact de la nitisinone sur l'évolution clinique et sur sa tolérance, la Commission souhaite la mise en place d'un registre exhaustif des patients atteints d'alcaptonurie en France, incluant ceux traités par ORFADIN (nitisinone), dont l'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités et de la maladie,
- l'évolution clinique des patients,
- la tolérance de la nitisinone notamment ophtalmologique,

¹⁴ EPAR d'ORFADIN. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orfadin>

¹⁵ Données INSEE disponibles au 1^{er} janvier 2020

- la qualité de vie des patients.

La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans.

► Autres demandes

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.

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.

Dans ce cadre, la Commission recommande la mise en place d'un conditionnement adapté à la population pédiatrique dans cette indication.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 25 janvier 2021 Date d'examen : 2 juin 2021 Date d'adoption : 16 juin 2021 Date d'audition du laboratoire : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>ORFADIN 2 mg, gélule</u> 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 gélule(s) (CIP : 34009 365 937 2 5) <u>ORFADIN 5 mg, gélule</u> 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 gélule(s) (CIP : 34009 365 938 9 3) <u>ORFADIN 10 mg, gélule</u> 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 gélule(s) (CIP : 34009 365 939 5 4) <u>ORFADIN 20 mg, gélule</u> 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 gélule(s) (CIP : 34009 300 325 7 2) <u>ORFADIN 4 mg/mL, suspension buvable</u> 1 flacon(s) en verre jaune(brun) avec fermeture de sécurité enfant de 90 ml avec adaptateur(s) pour flacon avec seringue(s) pour administration orale (CIP : 34009 300 339 1 3)
Demandeur	SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)

AMM	<p>Dates initiales (procédure centralisée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ORFADIN 2 mg, 5 mg et 10mg : 21 février 2005 - ORFADIN 20 mg : 5 mai 2015 - ORFADIN 4mg/ml : 19 juin 2015 <p>Date de l'extension d'indication dans l'alcaptonurie de l'adulte : 22 octobre 2020</p> <p>ORFADIN fait l'objet d'un PGR européen.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription hospitalière (PH)</p> <p>Médicament orphelin à partir de décembre 2000 puis retiré du registre communautaire des médicaments orphelins en 2015.</p>
Code ATC	A16AX04

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire