

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**CARBAGLU** (acide carglumique)**Progrès thérapeutique important dans l'hyperammoniémie secondaire à une acidémie isovalérique ou méthylmalonique ou propionique****L'essentiel**

- ▶ CARBAGLU a désormais l'AMM dans le traitement des hyperammoniémies secondaires aux acidémies organiques (isovalérique, méthylmalonique, propionique).
- ▶ Les acidémies organiques sont des maladies métaboliques héréditaires rares liées à un déficit enzymatique du catabolisme de certains acides aminés ramifiés.
- ▶ CARBAGLU doit être instauré le plus rapidement possible en première intention, le plus souvent en association à la prise en charge globale visant à normaliser rapidement et efficacement l'ammoniémie.

Indication préexistante

- CARBAGLU avait déjà l'AMM dans le traitement de l'hyperammoniémie secondaire au déficit primaire en N-acétylglytamate synthase (NAGS).
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- Le diagnostic est établi généralement lors d'une crise inaugurale qui se manifeste par une encéphalopathie métabolique de type intoxication, le plus souvent en période néonatale, avec hyperammoniémie.
Afin d'éviter des séquelles irréversibles, en particulier neurologiques, la prise en charge de l'hyperammoniémie est une urgence vitale absolue associant l'arrêt des apports protéiques, un apport hypercalorique glucido-lipidique par voie entérale ou parentérale, un traitement de la déshydratation, de l'acidose et des troubles hydroélectrolytiques, une administration de carnitine et/ou de L-glycine en cas d'acidémie isovalérique, une administration d'épurateurs de l'ammoniac (benzoate de sodium ou phénylbutyrate de sodium), voire une épuration extra-rénale en fonction des taux d'ammoniac sanguins.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
Le traitement par CARBAGLU doit être mis en place le plus rapidement possible en première intention, le plus souvent en association à la prise en charge globale visant à normaliser rapidement et efficacement l'ammoniémie.
CARBAGLU n'est pas un traitement de fond des acidémies organiques isovalérique, méthylmalonique ou propionique.

Données cliniques

Une analyse rétrospective observationnelle de 57 patients souffrant d'hyperammoniémie secondaire à une acidémie organique (soit 68 épisodes de décompensation) est disponible.

- Après traitement par acide carglumique, l'objectif thérapeutique de normalisation de l'ammoniémie ($\leq 60 \mu\text{mol/l}$) a été atteint en 2 jours dans 73,8 % des épisodes traités. Le délai médian pour atteindre l'objectif d'ammoniémie a été de 36,5 heures (1,5 jour) après le début du traitement par l'acide carglumique et la moyenne de 58,7 heures (2,4 jours). Les principaux signes cliniques de l'épisode de décompensation, à savoir hypotonie musculaire, léthargie, faible succion, vomissements, somnolence, troubles visuels, confusion ou désorientation, ont régressé.
La majorité des patients était des nouveau-nés (68,3 %). Un seul patient était âgé de plus de 18 ans. L'âge médian de survenue des épisodes était de 9 jours, l'âge moyen de 19,8 mois. La durée du traitement par acide carglumique a été en moyenne de 5,5 jours (1-15 jours). A l'inclusion, l'ammoniémie moyenne était de $350,7 \mu\text{moles/l}$ et de $58,5 \mu\text{moles/l}$ après traitement. Dans 21 épisodes (43,8 %), un traitement épurateur de l'ammoniaque (sodium benzoate ou sodium phénylbutyrate) avait été administré au préalable ou en association au traitement par acide carglumique.
- Vingt-cinq patients (43,9 %) ont présenté au moins un événement indésirable. Parmi les 12 événements indésirables graves (dont coagulation intravasculaire disséminée, arrêt cardiaque, arrêt cardio-respiratoire), 5 événements étaient de cause inconnue ou non mentionnée. Pour les autres événements, l'acide carglumique n'a pas été mis en cause. Sept patients (12,3 %) sont décédés. Dans un seul cas, le décès, suite à des troubles neurologiques et à un arrêt respiratoire, a été imputé au traitement par acide carglumique.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CARBAGLU est important dans l'indication de l'AMM.
- Dans les acidémies organiques isovalérique ou méthylmalonique ou propionique, lors de la crise inaugurale puis lors des épisodes de décompensation avec hyperammoniémie, le traitement par CARBAGLU instauré le plus rapidement possible en première intention, le plus souvent en association à la prise en charge globale visant à normaliser rapidement et efficacement l'ammoniémie, apporte une amélioration du service médical rendu** importante (ASMR II) dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

