

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 janvier 2014

CARBAGLU 200 mg, comprimé dispersible

Boite de 5 (CIP : 34009 365 659 2 0)

Boite de 15 (CIP : 34009 564 102 8 6)

Boite de 60 (CIP : 34009 564 103 4 7)

CARBAGLU 200 mg, comprimé dispersible sécable

Boite de 15 (CIP : 34009 589 207 8 3)

Boite de 60 (CIP : 34009 589 199 5 4)

Laboratoire ORPHAN EUROPE

DCI	acide carginique
Code ATC (2012)	A16AA05 (acides aminés et dérivés)
Motif de l'examen	Modifications des conditions d'inscription
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« CARBAGLU est indiqué dans le traitement de : - L'hyperammoniémie secondaire à une acidémie isovalérique - L'hyperammoniémie secondaire à une acidémie méthylmalonique - L'hyperammoniémie secondaire à une acidémie propionique »

SMR	Important.
ASMR	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 acide carginique (CARBAGLU 200 mg, comprimé dispersible ou comprimé dispersible sécable) instauré le plus rapidement possible en 1 ^{ère} 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 (niveau II) dans la stratégie thérapeutique.
Place dans la stratégie thérapeutique	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 acide carginique (CARBAGLU 200 mg, comprimé dispersible ou comprimé dispersible sécable) doit être mis en place le plus rapidement possible en 1 ^{ère} intention, le plus souvent en association à la prise en charge globale visant à normaliser rapidement et efficacement l'ammoniémie.
Recommandations	-

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée) : 24 janvier 2003 Extension d'indications : 27 mai 2011 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière Médicament inscrit sur la liste prévue à l'article L5126-4 du Code de la Santé Publique (liste rétrocession) et la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge par l'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation selon l'article L162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale (liste hors T2A) Médicament orphelin

Classification ATC	2012	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A16	Autres médicaments des voies digestives et métabolisme
	A16A	Autres médicaments des voies digestives et métabolisme
	A16AA	Acides aminés et dérivés
	A16AA05	Carglumique acide

02 CONTEXTE

En date du 2 juillet 2003, lors de l'examen la demande d'inscription de CARBAGLU dans l'indication du traitement de l'hyperammoniémie secondaire au déficit en N-acétylglutamate synthase (NAGS), la Commission de la transparence avait conclu que :

- Le niveau de service médical rendu était important,
- CARBAGLU représentait une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des déficits en NAGS,
- L'utilisation de CARBAGLU à visée diagnostique et thérapeutique (test) concernait 20 patients par an.

En date du 27 mai 2011, CARBAGLU a obtenu une extension d'indication thérapeutique dans le traitement des hyperammoniémies secondaires aux acidémies organiques (isovalérique, méthylmalonique, propionique). Le laboratoire n'en demande pas l'inscription mais informe la Commission de ces modifications des conditions d'inscription qui comprennent 3 nouvelles indications.

L'acide carglumique est un analogue structural de l'activateur naturel de la première enzyme du cycle de l'urée.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« CARBAGLU est indiqué dans le traitement de :

- l'hyperammoniémie secondaire au déficit primaire en N-acétylglutamate synthase (NAGS).
- **l'hyperammoniémie secondaire à une acidémie isovalérique**
- **l'hyperammoniémie secondaire à une acidémie méthylmalonique**
- **l'hyperammoniémie secondaire à une acidémie propionique.»**

04 POSOLOGIE

« Le traitement par CARBAGLU doit être mis en place par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies métaboliques. »

« Acidémie isovalérique, acidémie méthylmalonique, acidémie propionique :

Le traitement doit être débuté en fonction de l'hyperammoniémie chez les patients atteints d'acidémies organiques.

La dose journalière initiale doit être de 100 mg/kg et peut être augmentée, si nécessaire, jusqu'à 250 mg/kg. La dose doit être ensuite ajustée individuellement de façon à maintenir une ammoniémie normale.

Mode d'administration :

Au vu des données de pharmacocinétique et de l'expérience clinique, il est recommandé de diviser la dose totale journalière en deux à quatre doses qui seront dispensées avant les repas ou tétées. La sécabilité des comprimés en deux permet la plupart des ajustements de posologie demandés.

Occasionnellement, l'utilisation des quarts de comprimés peut aussi s'avérer utile afin d'ajuster la posologie prescrite par le médecin.

Les comprimés doivent être dispersés dans un minimum de 5 à 10 ml d'eau et la préparation obtenue doit être ingérée immédiatement ou administrée en bolus à l'aide d'une seringue par sonde nasogastrique.

La suspension possède un goût légèrement acide. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les acidémies organiques sont des maladies métaboliques héréditaires liées à un déficit enzymatique du catabolisme des acides aminés ramifiés (valine, isoleucine, méthionine, thréonine) entraînant une accumulation de métabolites anormaux dans les urines et ayant notamment un impact sur la première étape du cycle de l'urée par l'inhibition de l'activité de l'enzyme N-acétyl glutamate synthétase (NAGS).

Le diagnostic se fait généralement lors d'une crise inaugurale qui se manifeste par une encéphalopathie métabolique de type intoxication, le plus souvent en période néonatale et qui est toujours associée à une hyperammoniémie induite par l'inhibition de l'activité NAGS par les précurseurs toxiques. Les acidémies organiques sont létales sans traitement spécifique approprié administré en urgence dès le diagnostic suspecté pour les formes de révélation néonatale. Les formes de révélation plus tardive s'accompagnent de séquelles sévères en particulier sur le plan psychomoteur. Il existe aussi des complications cardiaques et pancréatiques dans les acidémies propioniques pouvant engager le pronostic vital et des complications rénales dans les acidémies méthylmaloniques.

Afin d'éviter les séquelles irréversibles, en particulier neurologiques, la prise en charge de l'hyperammoniémie est une urgence vitale absolue. Elle doit être énergique et immédiate par un arrêt des apports protéiques, un apport intraveineux de glucose à forte dose pour lutter contre le catabolisme, le traitement de l'acidose, l'épuration des toxiques par l'administration de carnitine ou de L-Glycine (dans le cas de l'acidémie isovalérique).

Après le traitement de la phase aiguë, une prise en charge chronique est nécessaire avec un régime hypoprotidique strict adapté à chaque type d'acidurie organique, une administration de carnitine et/ou L-Glycine (pour l'acidémie isovalérique seulement) et parfois de métronidazole (pour l'acidémie propionique seulement).

Des épisodes de décompensation avec ou sans hyperammoniémie, nécessitant un traitement en urgence, peuvent survenir malgré une prise en charge chronique adaptée, dans le contexte d'un stress catabolique, d'un épisode infectieux ou suite à un repas trop riche en protéine.

La fréquence des épisodes de décompensation est peu documentée. Dans l'étude rétrospective ayant permis à CARBAGLU d'obtenir son AMM européenne, 41 patients suivis sur une période de 14,8 ans ont présenté un total de 48 épisodes hyperammonémiques (1,2 épisodes par patient sur 15 ans soit moins de 0,1 épisode par an) laissant suggérer une faible prévalence de ces rechutes.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas de médicament indiqué dans le traitement de :

- l'hyperammonémie secondaire à une acidémie isovalérique
- l'hyperammonémie secondaire à une acidémie méthylmalonique
- l'hyperammonémie secondaire à une acidémie propionique.

La spécialité AMMONAPS (phénylbutyrate de sodium) en comprimés ou en granulés est indiquée comme traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase.

Il est indiqué dans les formes *néonatales* (déficit enzymatique complet se révélant dans les 28 premiers jours de vie) et également dans les formes de *révélation tardive* (déficit enzymatique partiel s'exprimant après le premier mois de vie) avec des antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Sans objet

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	2 juillet 2003 (Inscription Collectivités)
Indication	Traitement de l'hyperammoniémie secondaire au déficit en N-acétylglutamate synthase (NAGS).
SMR (libellé)	<p>Le déficit en NAGS est une maladie chronique, autosomique, récessive, particulièrement rare, caractérisée par une hyperammoniémie qui, lorsqu'elle est sévère et/ou prolongée, entraîne un œdème cérébral, généralement suivi du décès. Les patients qui survivent présentent généralement un retard mental prononcé.</p> <p>Sans traitement, la forme néonatale évolue spontanément vers le coma puis la mort, dans 90% des cas. Les formes plus tardives évoluent vers un retard mental ainsi qu'un retard de croissance et du développement, voire la mort dans près de 60 % des cas.</p> <p>Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée diagnostique et symptomatique.</p> <p>Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.</p> <p>Cette spécialité est un médicament de première intention.</p> <p>Il existe des alternatives, moins spécifiques.</p> <p>Le niveau de service médical rendu est important.</p>
ASMR (libellé)	CARBAGLU représente une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des déficits en NAGS.
Etudes demandées	-

Date de l'avis	21 septembre 2005 (Inscription collectivités en complément des présentations en boîte de 60 et boîte de 15)
Indication	Traitement de l'hyperammoniémie secondaire au déficit en N-acétylglutamate synthase.
SMR (libellé)	Le service médical rendu de cette spécialité est important.
ASMR (libellé)	Pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux présentations déjà disponibles.
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'extension d'indication repose sur une étude rétrospective observationnelle ayant inclus 57 patients.

09.1 Efficacité

Type de l'étude	Etude observationnelle, rétrospective de CARBAGLU dans les épisodes de décompensation des acidémies organiques
Date et durée de l'étude	Juillet 2009 à octobre 2010
Objectif de l'étude	Evaluation de l'ammoniémie suite à un traitement par acide carglumique dans un contexte d'hyperammoniémie secondaire à un épisode de décompensation d'une acidémie organique.
Critères d'inclusion	- Diagnostic confirmé d'acidémie organique (isovalérique, méthylmalonique, propionique) - Hyperammoniémie supérieure à 60 µmol/l avant traitement par acide carglumique - Hyperammoniémie liée à un épisode de décompensation traitée par acide carglumique.
Critères de non inclusion	- Diagnostic confirmé ou suspecté différent de ceux-ci-dessus (à savoir acidémie organique (isovalérique, méthylmalonique, propionique)) - Insuffisance hépatique sévère - Malformation hépatique non acquise - Maladie intercurrente (autre que l'acidémie organique) génératrice d'une hyperammoniémie <i>per se</i>
Cadre et lieu de l'étude	21 centres (10 en Espagne, 4 en France, 2 en Italie et Turquie, 1 en Allemagne, Pays Bas, Royaume Uni)
Produits étudiés	Acide carglumique : 100 – 250 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises
Critère de jugement principal	Evolution de l'ammoniémie par rapport à la valeur basale suite à un épisode de décompensation traité par acide carglumique
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Paramètres biologiques : acides aminés plasmatiques (chromatographie), acides organiques urinaires et plasmatiques, bicarbonate, corps cétoniques urinaires et plasmatiques Paramètres cliniques : neurologique, psychiatrique, psychomoteur, respiratoire, hépatique.
Taille de l'échantillon	Nombre de patients inclus : 57.
Durée du suivi	Les données ont été recueillies entre janvier 1995 et octobre 2009, soit 14,8 ans.

Résultats

Principales caractéristiques des patients inclus

L'étude a inclus 57 patients :

- 41 patients (soit 48 épisodes) dans l'analyse d'efficacité (après exclusion des déviations majeures au protocole),
- 57 patients (soit 67 épisodes) dans l'analyse de tolérance.

Un total de 19 patients (46,3%) était de sexe féminin et 22 (53,7%) de sexe masculin.

Parmi les 41 patients inclus dans l'analyse d'efficacité, 4 (9,8%) souffraient d'acidémie isovalérique, 21 (51,2%) d'acidémie méthylmalonique et 16 (39,0%) d'acidémie propionique.

Le premier épisode de décompensation a concerné 28 nouveau-nés (68,3%). Un total de 13 patients avait plus de 4 semaines lors du premier épisode de décompensation (de 1 mois à 22 ans avec un seul patient adulte inclus).

L'âge médian de survenue des épisodes était de 9,0 jours, l'âge moyen était de 19,8 mois.

La durée des épisodes avait une médiane de 6 jours chez les nouveau-nés et de 7 jours chez les patients âgés de plus de 4 semaines.

Un total de 34 (82,9%) patients a eu un seul épisode de décompensation traité par acide carglumique, 6 (14,6%) ont eu 2 épisodes et 1 (2,4%) a eu 3 épisodes.

Le délai entre le début de l'épisode et le traitement par acide carglumique a été en moyenne de 3 jours (avec 4,2 jours dans l'acidémie propionique, 2,5 jours dans l'acidémie méthylmalonique, 0,8 jour dans l'acidémie isovalérique) et de 1,5 jour dans la population des nouveau-nés, de 5,3 jours dans le groupe des patients plus âgés.

La première dose d'acide carglumique administrée a été en moyenne de 96,3 mg/kg (13,3-303,0 mg/kg).

La durée du traitement a été comprise entre 1 et 15 jours avec une moyenne de 5,5 jours : 5,2 jours (1-15) dans l'acidémie propionique, 6,1 jours (1-15) dans l'acidémie méthylmalonique et 3,5 jours (2-5) dans l'acidémie isovalérique. La durée moyenne du traitement a été de 4,9 jours chez les nouveau-nés et de 6,5 jours chez les patients plus âgés. Le motif de l'arrêt du traitement a été la fin de l'épisode de décompensation dans 86,7% (n=39) des cas, le décès dans 4,4% (n=2) des cas (2 patients avec acidémie méthylmalonique), un autre motif dans 8,9% (n=4) des cas.

Pour 21 épisodes (43,8%) un épurateur de l'ammoniaque (sodium benzoate ou sodium phénylbutyrate) a été administré avant le traitement par acide carglumique ou de façon concomitante.

Critère de jugement principal

A l'inclusion, l'ammoniémie moyenne était de 350,7 $\mu\text{mol/l}$ et de 58,5 $\mu\text{mol/l}$ après traitement (Tableau 1).

Tableau 1 : Evolution de l'ammoniémie

	Acidémie isovalérique	Acidémie méthylmalonique	Acidémie propionique	Total
Nombre d'épisodes	N=4	N=25	N=19	N=48
Ammoniémie à l'inclusion ($\mu\text{mol/l}$)				
Moyenne (DS)	666,8 (692,2)	296,9 (206,2)	355,0 (326,8)	350,7 (321,3)
Médiane	435,0	247,8	213,0	215,0
Ecart	[164,0 – 1633,0]	[76,1 – 868,0]	[76,0 – 1200,0]	[76,0-1633,0]
Ammoniémie >60 $\mu\text{mol/l}$	4 (100%)	25 (100%)	19 (100%)	48 (100%)
Ammoniémie après traitement ($\mu\text{mol/l}$)				
Moyenne (DS)	52,5 (28,4)	67,7 (36,4)	47,8 (20,4)	58,5 (31,3)
Médiane	45,0	58,0	42,0	52,0
Ecart	[27,0 – 93,0]	[15,0 - 158,0]	[17,0 – 91,0]	[15,0 - 158,0]
Différence par rapport à l'inclusion	-614,3	-229,2	-307,3	-292,2
Ammoniémie ≤ 60 $\mu\text{mol/l}$	3 (75,0%)	13 (52,0%)	14 (73,7%)	30 (62,5%)
Ammoniémie >60 $\mu\text{mol/l}$	1 (25,0%)	12 (48,0%)	5 (26,3%)	18 (37,5%)

DS : déviation standard

A l'inclusion, l'ammoniémie moyenne dans la population des nouveau-nés était de 468,3 $\mu\text{mol/l}$ [96,0 à 1633,0 $\mu\text{mol/l}$] et de 171,3 $\mu\text{mol/l}$ [76,0 à 385,0 $\mu\text{mol/l}$] dans la population des patients âgés de plus de 4 semaines.

Après traitement, l'ammoniémie était de 60,7 $\mu\text{mol/l}$ chez les nouveau-nés et de 55,2 $\mu\text{mol/l}$ chez les patients âgés de plus de 4 semaines. La réduction moyenne de l'ammoniémie par rapport à la baseline était de -407,6 $\mu\text{mol/l}$ dans la population des nouveau-nés et de -116,1 $\mu\text{mol/l}$ dans la population des patients âgés de plus de 4 semaines.

Le délai médian pour atteindre l'objectif d'ammoniémie (≤ 60 $\mu\text{mol/l}$) a été de 36,5 heures (1,5 jours) après le début du traitement par l'acide carglumique, la moyenne a été de 58,7 heures (2,4 jours).

Un taux de 73,8% des épisodes traités avec l'acide carglumique ont atteint l'objectif thérapeutique en 2 jours.

Critères de jugement secondaires

Paramètres biologiques

Avant la mise en route du traitement, les taux plasmatiques de certains acides aminés (glycine, lysine, tyrosine) étaient augmentés chez les nouveau-nés. Le taux de propionyl-carnitine était augmenté quel que soit l'âge. Le taux de bicarbonate (marqueur de l'acidose métabolique) était abaissé chez 80% des nouveau-nés et près de la moitié des patients plus âgés. Des taux anormaux de cétones plasmatiques étaient relevés chez tous les nouveau-nés et la moitié des patients plus âgés.

Après traitement par l'acide carglumique, les taux d'acides aminés et de bicarbonate se sont normalisés. Les taux de cétones plasmatiques après traitement par l'acide carglumique n'étaient pas disponibles.

Paramètres cliniques

Les principaux signes cliniques et signes neurologiques de l'épisode de décompensation ont régressé sous traitement (Tableau 2). Dans 8,5% des cas, les patients ne présentaient pas de troubles neurologiques. Un coma est survenu pour 8 épisodes.

Tableau 2 : Principaux signes cliniques et neurologiques

	Avant traitement (Nombre de patients)	Après traitement (Nombre de patients)
Symptômes cliniques	N=48	N=30
Hypotonie musculaire	28	13
Léthargie	27	7
Faible succion	26	9
Vomissements	24	7
Signes neurologiques	N=46	N=25
Somnolence	31	7
Troubles visuels	4	1
Confusion ou désorientation	4	2

09.2 Tolérance/Effets indésirables

09.2.1 Données de tolérance de l'étude rétrospective

La population « tolérance » a concerné 57 patients ayant reçu au moins une dose d'acide carglumique.

La durée du traitement était comprise entre 1 et 16 jours, avec une moyenne de 5,3 jours (médiane : 4,0 jours).

La première dose d'acide carglumique a été comprise entre 10 et 303 mg/kg, avec une moyenne de 86,5 mg/kg (médiane de 62,9).

Le type d'événements indésirables rapportés figure dans le tableau 3.

Tableau 3 : Evénements indésirables (population tolérance)

	Nombre d'événements	Nombre de patients N=57 n(%)
Tous événements indésirables (EI)	74	25 (43,9)
EI en rapport avec le traitement	24	9 (15,8)
EI sévères	23	13 (22,8)
EI graves	22	13 (22,8)
EI graves en rapport avec le traitement	6	5 (8,8)
Décès	11	7 (12,3)

Au total, 7 patients ayant présenté 11 EI sont décédés. Le caractère rétrospectif de l'étude n'a pas facilité l'analyse des causes de décès. Les 11 EI étaient : choc cardiogénique (1 cas), aggravation de la pathologie (2 cas), décès (1 cas), défaillance multi-organes (1 cas), hyperglycémie (1 cas), hyperlactacidémie (1 cas), acidurie méthylmalonique (1 cas), désordre du système nerveux (1 cas), arrêt respiratoire (1 cas), infection respiratoire (1 cas). Néanmoins, selon les investigateurs, la relation entre le décès et le traitement était exclue, excepté dans un seul cas d'un patient décédé 6 jours après l'arrêt du traitement (qui avait duré 9 jours) suite à des troubles neurologiques (présents avant le début du traitement) et à un arrêt respiratoire. Les investigateurs ont estimé que les troubles neurologiques étaient liés au traitement par acide carglumique.

Les événements indésirables graves (exceptés les 11 survenus dans le contexte d'un décès) correspondaient à :

- coagulation intravasculaire disséminée (1 événement),
- arrêt cardiaque (1),
- arrêt cardio-respiratoire (1),
- diarrhée (1),
- trouble hépatique (1),
- infection (1),
- toxicité médicamenteuse (2),
- augmentation des enzymes hépatiques (1),
- encéphalopathie (1),
- anurie (1),
- insuffisance respiratoire (1).

Pour 5 événements (arrêt cardiaque, diarrhée, augmentation des enzymes hépatiques, aggravation de l'encéphalopathie, insuffisance respiratoire) la causalité était inconnue ou non mentionnée. Pour les autres événements, l'acide carglumique n'a pas été mis en cause.

09.2.2 Données de tolérance du RCP

Le RCP mentionne les événements indésirables suivants dans les acidémies organiques :

- Affections cardiaques : bradycardie (peu fréquent)
- Affections gastro-intestinales : diarrhées, vomissements (peu fréquent)
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fièvre (peu fréquent)

09.2.3 Plan de gestion des risques

Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques incluant notamment un suivi des risques « importants » suivants :

- Risques potentiels : absence d'efficacité en raison d'un diagnostique non confirmé de maladie métabolique ou d'une dose inadéquate trop faible.
- Information manquante : bradycardie, effets liés à la fièvre, interactions médicamenteuses et avec les aliments, effets sur la grossesse et le fœtus.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Sans objet.

09.4 Résumé & discussion

L'extension d'indications thérapeutiques de l'acide carglumique (CARBAGLU) à l'hyperammoniémie secondaire à une acidémie isovalérique ou méthylmalonique ou propionique repose sur l'analyse rétrospective observationnelle de 57 patients avec un diagnostic d'hyperammoniémie secondaire à une acidémie organique (soit 68 épisodes de décompensation). 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 9,0 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 $\mu\text{mol/l}$ et de 58,5 $\mu\text{mol/l}$ après traitement.

Sous traitement par acide carglumique et alors qu'un traitement épurateur de l'ammoniaque (sodium benzoate ou sodium phénylbutyrate) a été administré au préalable ou en association au traitement par acide carglumique dans 21 épisodes (43,8%) :

- le délai médian pour atteindre l'objectif d'ammoniémie ($\leq 60 \mu\text{mol/l}$) a été de 36,5 heures (1,5 jours) après le début du traitement par l'acide carglumique et la moyenne de 58,7 heures (2,4 jours),
- l'objectif thérapeutique a été atteint en 2 jours dans 73,8% des épisodes traités,
- 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,
- 25 patients (43,9%) ont présenté au moins un événement indésirable, 13 (22,8%) un événement indésirable sévère, 13 (22,8%) un événement indésirable grave,
- 7 patients (12,3%) sont décédés. Dans un cas, le décès suite à des troubles neurologiques et à un arrêt respiratoire a été imputé au traitement par acide carglumique.

L'extension d'indication de CARBAGLU permet de traiter la crise inaugurale ou les épisodes de décompensation avec hyperammoniémie secondaire aux acidémies isovalérique ou méthylmalonique ou propionique qui sont des maladies métaboliques très rares.

Afin d'éviter les séquelles irréversibles, en particulier neurologiques, la prise en charge de l'hyperammoniémie caractéristique de ces acidémies organiques est une urgence vitale absolue. La crise inaugurale ou les épisodes de décompensation avec hyperammoniémie nécessitent une prise en charge énergique en urgence associant :

- arrêt des apports protéiques,
- apport hyper calorique glucido-lipidique par voie entérale ou parentérale,
- traitement de la déshydratation, de l'acidose et des troubles hydro-électrolytiques,
- administration de carnitine et/ou de L-glycine en cas d'acidémie isovalérique,
- administration d'épuration de l'ammoniac (benzoate de sodium ou phénylbutyrate de sodium),
- voire une épuration extra-rénale en fonction des taux d'ammoniac sanguins,

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 acide carglumique (CARBAGLU 200 mg, comprimé dispersible ou comprimé dispersible sécable) doit être mis en place le plus rapidement possible en 1^{ère} intention, le plus souvent en association à la prise en charge globale visant à normaliser rapidement et efficacement l'ammoniémie.

CARBAGLU est administré durant l'épisode de décompensation avec hyperammoniémie et n'est pas un traitement de fond des acidémies organiques isovalérique, méthylmalonique ou propionique.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

► Les acidémies organiques se caractérisent par un déficit enzymatique du catabolisme des acides aminés ramifiés (valine, isoleucine, méthionine, thréonine) entraînant une accumulation de métabolites anormaux dans les urines et ayant notamment un impact sur la première étape du cycle de l'urée par une inhibition de l'activité NAG.

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. Ces patients doivent bénéficier d'une prise en charge en urgence afin d'éviter les séquelles irréversibles, notamment neurologiques. La prise en charge de l'hyperammoniémie est une urgence vitale absolue.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Sur la base des données disponibles qui ne permettent pas de d'évaluer la part réelle et effective de l'acide carglumique dans la diminution de l'hyperammoniémie dans le cadre de la prise en charge globale de l'hyperammoniémie secondaire à une acidémie organique, le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités ne peut être quantifié.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse.

► Ces spécialités sont un traitement de 1^{ère} intention.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu du faible fardeau représenté par les acidémies organiques et de l'absence d'impact populationnel établi sur des critères de santé publique (réduction de la mortalité ou de la morbidité, amélioration de la qualité de vie, modification de l'organisation des soins,...), il n'est pas attendu pour la spécialité CARBAGLU d'intérêt de santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CARBAGLU est important dans l'extension d'indications de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 acide carglumique (CARBAGLU 200 mg, comprimé dispersible ou comprimé dispersible sécable) instauré le plus rapidement possible en 1^{ère} 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 (niveau II) dans la stratégie thérapeutique.

011.3 Population cible

CARBAGLU est un traitement de la crise inaugurale ou de l'épisode de décompensation avec hyperammoniémie (0,1 épisode de rechute par an par patient selon l'étude rétrospective).

Il n'existe pas de registre national de recensement des acidémies organiques.

Selon les cahiers d'Orphanet sur les maladies rares (juin 2013), la prévalence de l'acidémie isovalérique est estimée à 1 cas pour 100 000, celle de l'acidémie propionique est 0,2 cas pour 100 000, celle de l'acidémie méthylmalonique est de 1,9 cas pour 100 000. Rapporté à la population française, cela représente un total d'environ 2 000 personnes.

Selon un avis d'expert, environ 250 personnes seraient actuellement suivies dans les centres de référence et l'incidence est estimée à 20 nouveaux cas par an en France.

Cette estimation de l'incidence est cohérente avec des données publiées en Italie¹ d'une incidence de 1,94 pour 100 000 naissances ce qui équivaldrait à 16 patients par an en France.

Au total, la population cible incidente peut être évaluée à 45 nouveaux épisodes par an en France.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indications «du traitement de l'hyperammoniémie secondaire à une acidémie isovalérique, l'hyperammoniémie secondaire à une acidémie méthylmalonique, l'hyperammoniémie secondaire à une acidémie propionique» et aux posologies de l'AMM.

► Conditionnements

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

¹ Dionisi-Vici C. et al. « Classical » organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria : long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis 2006; 29 :383-389.