



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 octobre 2007

CYSTADANE 1 g, poudre orale
1 flacon (CIP : 379 378-0)

Laboratoires ORPHAN EUROPE SARL

bétaïne anhydre

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée à un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints d'homocystinurie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament orphelin

Code ATC : A16AA06

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 15 février 2007

Motif de la demande : inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

bétaïne anhydre

1.2. Indication

Traitement adjuvant de l'homocystinurie, avec déficiences ou anomalies au niveau de :

- la cystathionine bêta-synthase (CBS),
- la 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR),
- la cobalamine, cofacteur du métabolisme (cbl).

CYSTADANE doit être utilisé en complément des autres traitements tels que la vitamine B6 (pyridoxine), la vitamine B12 (cobalamine), l'acide folique et un régime spécifique.

1.3. Posologie

Le traitement par CYSTADANE doit être supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints d'homocystinurie.

La dose journalière totale recommandée chez les adultes et enfants de plus de 10 ans est de 6 g par jour, administrés par voie orale et répartis en deux prises de 3 g par jour. Cependant, la titration de la dose peut être préférable dans la population pédiatrique.

Chez les enfants de moins de 10 ans, le schéma posologique efficace habituel est de 100 mg/kg/jour, répartis en 2 prises quotidiennes; l'augmentation de la fréquence au-delà de deux prises par jour et/ou de la dose au dessus de 150 mg/kg/jour n'améliore pas l'effet de diminution du taux d'homocystéine.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique ou rénale

L'expérience du traitement par la bétaïne chez les patients ayant une insuffisance rénale ou une stéato-hépatite non alcoolique n'a pas mis en évidence la nécessité d'adapter le schéma posologique de CYSTADANE.

Il convient d'agiter doucement le flacon avant ouverture. Trois cuillères-mesure sont fournies; elles délivrent 100 mg, 150 mg ou 1 g de bétaïne anhydre. Il est recommandé de prélever dans le flacon une cuillère-mesure pleine puis d'araser la surface à l'aide d'une surface plane telle que la lame d'un couteau. Cela permet d'obtenir les doses suivantes : 100 mg pour la petite mesure, 150 mg pour la mesure intermédiaire et 1 g de bétaïne anhydre pour la grande mesure.

La poudre doit être mélangée à de l'eau, un jus de fruits, du lait, à une préparation pour nourrissons ou à des aliments, jusqu'à complète dissolution et immédiatement avalée après mélange.

Suivi thérapeutique :

L'objectif du traitement est de maintenir les concentrations plasmatiques de l'homocystéine totale à un niveau inférieur à 15 μ M ou aussi bas que possible. L'équilibre est généralement obtenu en un mois.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007

A	Tractus digestif et métabolisme
A16	Autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme
A16A	Autres médicaments des voies digestives et métabolisme
A16AA	acides aminés et dérivés
A16AA06	bétaïne

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas de médicament comparable à CYSTADANE.

CYSTADANE est la seule spécialité indiquée dans le traitement de l'homocystinurie.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les spécialités à base de vitamine B6, B12 et d'acide folique.

Aucune de ces spécialités ne dispose de l'AMM dans l'indication traitement de l'homocystinurie.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'AMM de CYSTADANE repose sur un dossier bibliographique incluant un total de 220 patients ayant une homocystinurie. Les données sur l'état biochimique et/ou clinique obtenues avant et après administration de CYSTADANE, ne sont disponibles que pour 140 patients :

- 107 patients pour lesquels l'homocystinurie avait pour origine des troubles de la transsulfuration avec déficit en cystathionine bêta-synthase (CBS) dont 71% (76/107) n'avaient pas répondu à un traitement par vitamine B6 préalable.¹
- 33 patients pour lesquels l'homocystinurie avait pour origine des troubles de la reméthylation (22 déficit en 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase MTHFR; 11 anomalies de la cobalamine)

L'âge médian des patients était de 11 ans (données disponibles pour 63 patients).

Dix neuf patients ont suivi un régime strict sans protéine avant mise sous traitement par CYSTADANE.

Quarante huit patients sur 134 ont suivi un régime strict alors qu'ils recevaient un traitement par CYSTADANE.

Tous les patients pour lesquels les données sont disponibles ont été pré-traités, soit par vitamine B6, vitamine B12 ou acide folique.

Les doses de CYSTADANE administrées ont été variables. La posologie recommandée par l'AMM, 6 g/jour, n'a été administrée que chez 65 patients sur 140 (46% des cas).

La durée médiane de traitement a été d'un an.

La concentration plasmatique moyenne d'homocystéine avant traitement était de 1546 $\mu\text{mol/l}$. L'ajout de CYSTADANE a permis une réduction de la concentration plasmatique de l'homocystéine (concentration moyenne après traitement : 946 $\mu\text{mol/l}$).

¹ Les formes d'homocystinuries non sensibles à un traitement par vitamine B6 sont caractérisées par une évolution, une gravité et une symptomatologie plus sévère que les formes d'homocystinuries sensibles à un traitement par vitamine B6

Des données relatives à l'effet de CYSTADANE sur la symptomatologie clinique de l'homocystinurie sont disponibles pour quelques patients. Il s'agit notamment de troubles neuro-psychiatriques (difficultés scolaires, retard mental), cardiovasculaires (thromboses, hypertension artérielle), ophtalmologiques (ectopie du cristallin, myopie) et squelettiques (ostéoporose, syndrome marfanoïde).

Compte tenu de leur faible niveau de preuve, ces données sont difficilement interprétables. Elles ne seront donc pas décrites.

3.2. Tolérance

Les données de tolérance résultent de l'exposition d'environ 1 000 patients à la bétaine (cf RCP)

Les effets indésirables observés ont été :

- des troubles du métabolisme et de la nutrition (anorexie)
- des affections psychiatriques (agitation, dépression, irritabilité, troubles de la personnalité)
- des affections du système nerveux (œdème cérébral)
- des affections gastro-intestinales (diarrhée, glossite, nausées, inconfort gastrique, vomissements)
- des affections de la peau et du tissu sous-cutané (alopécie, urticaire, odeur corporelle désagréable)
- des affections du rein et des voies urinaires (incontinence urinaire)
- une élévation très fréquente de la méthionine sanguine.

A noter que des cas d'œdème cérébral grave et d'hyperméthioninémie ont été décrits dans les 2 semaines à 6 mois suivant l'instauration du traitement. L'arrêt du traitement a entraîné une régression complète des troubles. Une surveillance de la survenue d'œdèmes cérébraux est prévue dans le cadre du PGR.

3.3. Conclusion

Le dossier CYSTADANE repose sur des données issues d'une revue bibliographique, relatives à l'état biochimique et/ou clinique obtenues chez 140 patients, avant et après administration de CYSTADANE.

La plupart de ces patients recevait d'autres traitements comme la vitamine B6, la vitamine B12 et de l'acide folique. L'ajout de CYSTADANE a entraîné une réduction de la concentration plasmatique en homocystéine. En raison des traitements multiples co-administrés, une surestimation des effets du traitement par CYSTADANE est possible.

Les données d'efficacité ne sont pas issues d'études cliniques prospectives mais d'études de cas. Les résultats sont donc à interpréter avec précaution compte tenu des biais potentiels liés à ce type d'étude. Le niveau de preuve des résultats reste par conséquent peu élevé et les seules conclusions possibles sont de nature exploratoire.

La spécialité CYSTADANE étant utilisée depuis de nombreuses années, la Commission regrette de ne pas disposer de données d'un niveau de preuve suffisant permettant de quantifier l'apport de CYSTADANE en thérapie adjuvante par rapport au traitement classique.

Par ailleurs, la Commission ne dispose que de données observationnelles d'efficacité à long terme.

Bien que le niveau de preuve des données disponibles ne soit pas optimal, les experts considèrent que CYSTADANE a une place dans la prise en charge de l'homocystinurie en association à une vitaminothérapie et à un régime spécifique.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'homocystinurie est une maladie génétique rare, grave, évolutive, associée à un risque de morbidité et de mortalité élevé. Elle est caractérisée par des atteintes oculaires, squelettiques, des atteintes du système nerveux central et du système vasculaire.

Bien que le tableau clinique soit le plus souvent observé dès les premières années de vie, dans certains cas l'évolution est suffisamment lente pour que le diagnostic ne soit porté qu'à l'âge adulte.

CYSTADANE entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un médicament à utiliser en association à une vitaminothérapie et à un régime spécifique.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Intérêt de santé publique :

L'homocystinurie est une maladie génétique grave, associée à un risque de morbi-mortalité élevé, mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté (maladie orpheline).

L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines étant une des priorités identifiées (GTNDO², Plan Maladies Rares), le traitement de cette affection est un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles (issues d'une étude de cas de niveau de preuve insuffisant), l'impact attendu de la spécialité CYSTADANE en traitement adjuvant, en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie est difficilement quantifiable.

La réponse au besoin de santé publique identifié apportée par spécialité CYSTADANE n'est pas assurée.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'un intérêt de santé publique pour cette spécialité en traitement adjuvant.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

- du faible niveau de preuve des données présentées,
- de l'impossibilité de quantifier le bénéfice réel apporté par CYSTADANE,
- mais de son intérêt dans la prise en charge de l'homocystinurie,

la Commission de la transparence considère que CYSTADANE, utilisé en association à une vitaminothérapie et à un régime spécifique, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement adjuvant de l'homocystinurie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique³

L'objectif fondamental du traitement de l'homocystinurie est de faire baisser le taux d'homocystéine plasmatique en dessous ou au plus près de son seuil de toxicité.

Le but du traitement varie selon l'âge du diagnostic. Si le déficit en CBS a pu être détecté chez le nouveau-né, le but est alors de prévenir les complications oculaires, squelettiques, vasculaires et de veiller au développement intellectuel. Lorsque le diagnostic est posé plus tard, alors que certaines complications sont déjà apparues, le but du traitement est de

² Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS)

³ Saudubray JM. Homocystinurie. Encyclopédie Orphanet. Mai 2002

Yap, S. Homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. Orphanet encyclopedia, February 2005

prévenir les accidents thromboemboliques mettant en jeu le pronostic vital des patients et d'arrêter la progression de l'atteinte des différents organes.

Deux types de traitements sont utilisés :

- un régime diététique spécifique : régime hypoprotidique supplémenté en acides aminés, ne contenant pas de méthionine
- une vitaminothérapie (vitamine B6, vitamine B12 et folates, cofacteurs essentiels dans le métabolisme de l'homocystéine)

La première approche consiste en l'administration de vitamine B6 et de folates afin de dépister les formes vitamino-sensibles.

Si la concentration en homocystéine totale se normalise, il s'agit d'une forme B6-sensible, le traitement consiste alors en un traitement à vie par vitamine B6.

Dans les formes B6-résistantes, le traitement repose sur la vitaminothérapie (vitamine B12 et folates) et un régime hypoprotidique très strict associés à un traitement par CYSTADANE.

La concentration plasmatique de la méthionine doit être contrôlée en début de traitement puis surveillée régulièrement et maintenue en dessous de 1 000 µM.

La surveillance de la concentration plasmatique de l'homocystéine a démontré que CYSTADANE commençait à agir au bout de plusieurs jours et que l'état d'équilibre de la réponse était obtenu en un mois.

4.4. Population cible

La population cible de CYSTADANE est représentée par les patients atteints des trois formes enzymatiques d'homocystinurie : déficiences ou anomalies au niveau de la cystathionine bêta-synthase (CBS), la 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR), la cobalamine.

L'« homocystinurie classique » ou déficit enzymatique en CBS est la forme de la maladie la plus fréquente (75 à 80% des cas). Selon les données recensées par l'ensemble des pays où le dépistage néonatal de ce déficit existe, l'incidence estimée de l'homocystinurie varie de 1/335 000 ⁴ à 1/344 000 ⁵ naissances. En France, il y a eu 796 800 naissances en 2006 ⁶, soit 2,4 nouveaux cas par an d'homocystinurie due à un déficit en CBS.

Selon les experts, un nouveau cas d'homocystinurie est diagnostiqué chaque année par centre, soit 5 patients par an en France.

En France, CYSTADANE a été utilisé dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation nominatives de juin 1998 à juin 2007. Au cours de cette période, 108 patients ont été traités par CYSTADANE, ce qui représente un taux cumulé de 12 patients par an.

Au vu de ces données, le nombre de nouveaux cas de patients atteints d'homocystinurie susceptibles de recevoir CYSTADANE devrait être de l'ordre d'une dizaine de patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

⁴ CYSTADANE- EPAR Scientific discussion - 2007

⁵ Saudubray JM. Homocystinurie. Encyclopédie Orphanet. Mai 2002

Yap, S. Homocystinuria due to cystathionine β-synthase deficiency. Orphanet encyclopedia, February 20

⁶ INSEE – bilan démographique 2006 – naissances et fécondité