

AVIS DE LA COMMISSION

2 juillet 2003

CARBAGLU 200 mg, comprimé dispersible
Boîte de 15 et 60

Orphan Europe

Acide carglumique

Liste I – Réservé à l'usage hospitalier

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

Date de l'AMM : 24 janvier 2003

Caractéristiques de la demande : inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Acide carglumique

1.2. Originalité

Les désordres du cycle de l'urée constituent un groupe de maladies métaboliques d'ordre génétique liées à un déficit de l'une des enzymes impliquées dans le fonctionnement du cycle de l'urée, qui, en transformant l'ammoniaque en urée, permet l'élimination de l'azote non utilisé pour la synthèse protéique.

L'acide carglumique est un analogue structural de l'activateur naturel de la première enzyme du cycle de l'urée. Il est la première molécule spécifique du déficit en NAGS et agit en relançant physiologiquement le cycle de l'urée, permettant d'éliminer l'excès d'azote. Il ne nécessite pas de régime adjuvant et est un traitement de première intention.

1.3. Indication

Traitement de l'hyperammoniémie secondaire au déficit en N-acétylglutamate synthase (NAGS).

1.4. Posologie

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

Au vu de l'expérience clinique, le traitement peut être commencé dès le premier jour de vie. 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 adaptée individuellement de façon à maintenir un taux d'ammoniémie normal.

Test de réponse à l'acide carglumique :

Avant d'entreprendre la mise en route d'un traitement au long cours, il est recommandé d'évaluer la réponse individuelle du patient par un test thérapeutique à l'acide carglumique.

Cf. RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002-1)

A	:	Voies digestives et métabolisme
16	:	Autres médicaments des voies digestives et métabolisme
A	:	Autres médicaments des voies digestives et métabolisme
A	:	Acides aminés et dérivés
05	:	Carglutamique acide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

2.3. Médicament à même visée thérapeutique

Phénylbutyrate de sodium (AMMONAPS) : agréé collectivités uniquement

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une analyse rétrospective a été menée sur 12 patients atteints d'un déficit en NAGS. 6 patients ayant des antécédents familiaux ont été traités précocement, de façon préventive, 3 patients l'ont été à l'occasion d'une présentation néonatale et 3 patients à l'occasion d'une révélation tardive.

Les doses utilisées étaient établies en fonction de l'évolution de l'ammoniémie.

La durée de traitement allait de 0,7 à 9,8 ans (médiane 3,1 ans), soit 44,4 années-patients.

3.1.1 Efficacité

Critères :

Ammoniémie et mesure plasmatique des acides aminés (glutamine ...),
développement physique et psychomoteur
signes physiques d'hyperammoniémie aiguë
survie.

Résultats :

L'ammoniémie a, globalement, toujours été contrôlée et les taux plasmatiques de glutamine sont restés normaux au cours du traitement.

La croissance a été normale.

Le développement psychomoteur de 11 enfants était normal, permettant une scolarisation. Le 12^{ème} enfant avait déjà un retard psychomoteur lors de la mise en route du traitement.

Un enfant a eu une décompensation majeure hyperammonémique, liée à une interruption du traitement.

Tous les patients étaient en vie à la fin de l'étude.

En conclusion :

L'efficacité de CARBAGLU chez les patients ayant un déficit en NAGS a été établie chez 11 des 12 patients analysés rétrospectivement.

3.1.2 Effets indésirables

Dans cette étude, les effets indésirables se sont limités à des sueurs. estimations

Une publication mentionne le décès d'un patient après 9,5 ans de traitement, traité jusqu'à la dose maximale de 750 mg/kg/jour, après un épisode de tachycardie, sueurs, et hyperthermie. Il a également été rapporté chez ce patient une élévation des transaminases.

Par mesure de précaution, une surveillance systématique des fonctions hépatiques, rénales, cardiaques et des paramètres hématologiques est recommandée.

Orphan Europe s'est engagé à mettre en place un suivi de l'ensemble des patients traités par CARBAGLU.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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.

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.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée diagnostique et symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives, moins spécifiques.

Le niveau de service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

CARBAGLU représente une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des déficits en NAGS.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les stratégies thérapeutiques utilisées jusqu'alors sont celles communément utilisées dans les désordres du cycle de l'urée, c'est à dire :

- La dialyse.

Pour prévenir l'accumulation d'ammoniaque, on peut associer :

- le régime hypoprotéï que, parfois associé à une supplémentation en acides aminés essentiels (arginine). Mais il ne permet pas un contrôle de l'ammoniémie et entraîne des problèmes de croissance à long terme.
- un traitement épurateur de l'ammoniaque, comme le phénylbutyrate de sodium, le phénylacétate ou le benzoate de sodium (ces deux dernières molécules n'ont pas d'AMM en France). Mais ils ne sont pas spécifiques du déficit en NAGS.

CARBAGLU, prescrit en première intention, est utilisé comme test diagnostique et thérapeutique. Il devrait permettre un contrôle suffisant de l'ammoniémie, dans le déficit en NAGS. Dans la plupart des cas, les examens mettront en évidence une autre cause d'hyperammoniémie et CARBAGLU sera arrêté.

Devant une suspicion de déficit en NAGS, toute disposition doit être prise pour que CARBAGLU soit administré dans les meilleurs délais.

4.4. Population cible

La prévalence du déficit en NAGS est estimée à 0,00125 pour 10.000 personnes, dans l'Union Européenne.

Entre 1980 et 2001, 42 patients, issus de 28 familles ont été identifiés en Europe par Orphan. Le diagnostic a été confirmé dans 34 cas et 22 ont été traités, dont 7 en France. Deux nouveaux cas supplémentaires seraient dépistés chaque année.

L'utilisation de CARBAGLU à visée diagnostique et thérapeutique (test) concerne 20 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.