

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

13 avril 2005

LEVOCARNIL 1 g/5 ml, solution injectable en ampoule, B/5 : 365 712-0
LEVOCARNIL 100 mg/ml, solution buvable en flacon de 10 ml, B/10 : 365 711-4

SIGMA TAU

L Carnitine

Prescription restreinte : prescription hospitalière

Date de l'AMM :

LEVOCARNIL 100 mg/ml, solution buvable : 22 octobre 1986

LEVOCARNIL 1 g/5 ml, solution injectable en ampoule : 11 janvier 1988

modifiées le 10 août 2004 (modification des conditions de prescription et de délivrance)

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité sociale suite à la sortie de réserve hospitalière.

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

L-carnitine

1.2. Originalité

Seules thérapeutiques médicamenteuses dans ces indications, ces spécialités sont agréées aux collectivités depuis 1988.

1.3. Indication

- déficits primaires systémiques ou musculaires en carnitine ;
- déficits secondaires aux aciduries organiques ;
- déficits de la bêta-oxydation des acides gras.

LEVOCARNIL 1 g/5 ml, solution injectable en ampoule est indiqué lorsque la voie orale est peu adaptée, impossible ou contre-indiquée (décompensation aiguë, contraintes de réanimation, intolérance alimentaire totale, diarrhée grave rebelle, mise au repos digestif en période pré, per et post opératoire).

1.4. Posologie

LEVOCARNIL 1 g/5 ml, solution injectable :

A injecter par voie intraveineuse lente ou par voie intramusculaire

Enfants-adultes : 25 à 75 mg/kg/j de L-carnitine

LEVOCARNIL 100 mg/ml, solution buvable :

A boire dilué dans un peu d'eau sucrée ou non.

50 à 100 mg/kg/jour de L-carnitine, soit ½ à 1 flacon de LEVOCARNIL solution buvable par 10 kg de poids corporel en 2 à 4 prises quotidiennes avec les modalités suivantes :

enfants : 75 à 100 mg/kg/jour de L-carnitine

adulte : 50 à 75 mg/kg/jour de L-carnitine

Cf. R.C.P.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

A	:	voies digestives et métabolisme
16	:	autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
A	:	autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
A	:	acides aminés et dérivés
01	:	L carnitine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire ne dispose pas de données autres que celles figurant dans le dossier d'AMM. Il s'agissait uniquement d'études non comparatives, sous forme d'observations cliniques concernant 33 patients et d'une revue de la littérature avec publications de quelques dizaines de cas.

3.2. Effets indésirables

Aucun effet toxique lié à un surdosage en L-carnitine n'a été rapporté. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont d'ordre gastro-intestinal : nausées, vomissements, diarrhée. Une dose supérieure à 3g/jour peut entraîner une odeur corporelle désagréable (odeur de poisson).

D'après le rapport périodique de pharmacovigilance le plus récent et portant sur 519 798 patients exposés à la forme orale et 136 595 patients exposés à la forme injectable entre juin 1997 et juin 2003, dans le monde, il a été rapporté 171 événements dont 11 cas de convulsions et 11 décès. Aucun lien n'a été établi entre ces événements et la prise de L-carnitine.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Dans les 3 indications de l'AMM :

Les déficits en L-carnitine sont des pathologies graves pouvant mettre en cause le pronostic vital ;

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée substitutive ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important ;

LEVOCARNIL est une spécialité de première intention.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ;

En termes de Santé Publique, le fardeau des déficits primaires et secondaires en carnitine est faible en raison de leur faible fréquence.

LEVOCARNIL, disponible jusqu'à présent uniquement aux collectivités, répond à un besoin thérapeutique non couvert dans la mesure où il n'existe pas d'alternative.

Malgré l'absence de données permettant d'estimer l'impact de ces spécialités (déjà disponibles aux collectivités) sur la morbi-mortalité, il est attendu un impact (non quantifiable) sur la morbi-mortalité. Dans le cas des déficits primaires, les patients atteints décèdent rapidement en l'absence de traitement.

En conséquence, **un intérêt de santé publique est attendu** pour ces spécialités.

Cet intérêt est faible.

Le niveau de service médical rendu par LEVOCARNIL dans ces pathologies est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans les déficits primaires systémiques ou musculaires en carnitine, LEVOCARNIL représente un apport **majeur** pour la prise en charge des patients atteints. Le diagnostic devra être confirmé par un taux plasmatique de carnitine effondré et/ou l'étude de l'oxydation des acides gras sur lymphocytes, fibroblastes ou myoblastes en culture.

Dans les déficits secondaires aux aciduries organiques, LEVOCARNIL représente un apport **important** pour la prise en charge des patients atteints, sous réserve que le diagnostic soit confirmé par la présence d'un profil spécifique d'acides organiques anormaux à la chromatographie des acides organiques urinaires

Dans les déficits de la bêta-oxydation des acides gras, LEVOCARNIL représente un apport **important** pour la prise en charge des patients atteints, sous réserve que le diagnostic soit confirmé soit par l'étude de l'oxydation des acides gras sur lymphocytes, fibroblastes ou myoblastes en culture, soit par les dosages enzymatiques spécifiques de chaque déficit enzymatique.

A ce jour, ces examens ne sont pas inscrits sur la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), mais peuvent être réalisés à l'hôpital.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans les déficits primaires systémiques ou musculaires en carnitine, LEVOCARNIL est une spécialité de première intention. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Dans les déficits secondaires en L-carnitine, le traitement par LEVOCARNIL est complémentaire de la prise en charge globale de la pathologie initiale.

4.4. Population cible

En l'absence de données épidémiologiques françaises, la population cible de LEVOCARNIL peut être évaluée à partir de plusieurs avis d'experts qui estiment que, en France :

environ 100 patients ont un déficit primaire systémique ou musculaire en carnitine

300 à 2000 patients ont un déficit secondaire aux aciduries organiques, et

250 à 2000 patients ont un déficit de la bêta-oxydation des acides gras.

Dans les déficits secondaires, les experts ont fourni des données assez différentes selon le type de patients qu'ils suivent (adultes ou enfants) ce qui explique les fourchettes larges.

Au total, la population cible de LEVOCARNIL serait au maximum de 4000 patients.

Il est à noter que parmi les prescriptions actuelles, certaines peuvent correspondre à une dérive hors indication, notamment chez le sportif sain, mais ces prescriptions ne peuvent être quantifiées.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Conditionnement :

La Commission souhaiterait la commercialisation d'un nouveau conditionnement plus adapté à la posologie, chez l'adulte.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %