

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RAVICTI (phénylbutyrate de glycérol), médicament des voies digestives et du métabolisme

 **Intérêt clinique important dans les troubles du cycle de l'urée mais pas d'avantage clinique démontré par rapport à AMMONAPS**

L'essentiel

- ▶ RAVICTI en solution buvable a l'AMM dans le traitement des troubles du cycle de l'urée impliquant des déficits en carbamyl-phosphate synthase I, ornithine carbamoyltransférase, argininosuccinate synthétase, argininosuccinate lyase, arginase I et un déficit en ornithine translocase, syndrome de l'hyperornithinémie- hyperammoniémie-homocitrullinurie qui ne peuvent pas être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés.
- ▶ RAVICTI s'est montré non inférieur à AMMONAPS (phénylbutyrate de sodium) sur le contrôle de la concentration plasmatique en ammoniacque chez l'enfant et l'adulte,
- ▶ Son profil de tolérance se caractérise par des troubles gastro-intestinaux : diarrhée, flatulence, douleurs abdominales, vomissements, dyspepsie, inconfort abdominal, nausées, inconfort oral.

Stratégie thérapeutique

- Les désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamyl-phosphate synthase, ornithine carbamoyltransférase, argininosuccinate synthétase, argininosuccinate lyase, arginase I et un déficit en ornithine translocase, sont des maladies métaboliques très rares. Leur prise en charge nécessite un traitement des crises aiguës d'hyperammoniémie et un traitement au long cours dès le diagnostic posé.
- Le traitement de fond comprend les mesures suivantes :
 - Régime diététique hypoprotidique très strict comprenant notamment des aliments spéciaux sans protéines (ADDFMS)
 - Supplémentation en vitamines et minéraux
 - Supplémentation orale en arginine (la synthèse *de novo* n'étant plus assurée) ou en citrulline en cas de déficit en carbamyl-phosphate synthétase ou ornithine transcarbamylase
 - En complément des mesures précédentes, le phénylbutyrate de sodium par voie orale est ajouté au long cours.
- Une transplantation hépatique peut être proposée aux enfants ayant une forme néonatale de déficit en carbamylphosphate synthétase ou en ornithine transcarbamylase.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
RAVICTI est un traitement de fond des enfants (≥ 2 mois) et des adultes atteints de troubles du cycle de l'urée impliquant des déficits enzymatiques en complément du régime hypoprotidique très strict. Il peut être administré par voie orale ou par sonde nasogastrique ou de gastrostomie.

Données cliniques

- Une étude chez 46 adultes préalablement traités par phénylbutyrate de sodium a démontré la non-infériorité de RAVICTI par rapport au phénylbutyrate de sodium sur le contrôle de la concentration plasmatique en ammoniacque.

Une étude de tolérance chez 11 enfants âgés de 6 à 18 ans a mis en évidence, à titre exploratoire, la non infériorité sur le contrôle des concentrations plasmatiques en ammoniacque de RAVICTI en comparaison au phénylbutyrate de sodium.

Une étude chez 15 enfants âgés de 29 jours à 6 ans a mis en évidence, à titre exploratoire, la non infériorité de RAVICTI versus phénylbutyrate de sodium sur le contrôle des concentrations plasmatiques en ammoniacque.

Une analyse groupée des résultats de 4 études cliniques suggère une différence favorable à RAVICTI en comparaison au phénylbutyrate de sodium sur les AUC0-24h moyennes des concentrations plasmatiques en ammoniacque, mais les limites méthodologiques de cette analyse post hoc atténuent la portée de ces résultats.

- Dans l'étude chez l'adulte, le nombre de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 51,1% dans le groupe phénylbutyrate de sodium et de 61,4% dans le groupe RAVICTI, avec une sous-représentation des EI associés au phénylbutyrate de sodium dans cette étude. Les EI les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, flatulence, douleurs abdominales, vomissements, dyspepsie, inconfort abdominal, nausées, inconfort oral) avec respectivement : 28,9% versus 36,4%, et des troubles du système nerveux (étourdissements, maux de tête) avec respectivement : 15,6% versus 15,9%. Chez l'enfant entre 6 et 18 ans, 2 patients (18%) ont rapporté au moins un EI sous traitement par phénylbutyrate de sodium (lymphadénopathie et souffle cardiaque [n=1] et baisse d'appétit liée au traitement [n=1]) et 4 patients (36,4%) ont rapporté au moins un EI sous traitement par RAVICTI (vomissements [n=1], douleurs abdominales hautes [n=2], infection du système respiratoire supérieur et infection auriculaire [n=1], dermatite de contact [n=1]). Chez l'enfant âgé entre 29 jours et jusqu'à 6 ans, la majorité des patients (9 sur 11) a eu une amélioration de leurs symptômes au Jour 10 (après traitement par RAVICTI), en particulier concernant l'odeur corporelle (5 patients) et les vomissements récurrents (5 patients). A J10, 3 patients ont rapporté une amélioration concernant la survenue de vomissement, de douleurs abdominales et le refus de s'alimenter.
- Après 1 an de traitement, la majorité des critères neuropsychologiques, notamment ceux portant sur les fonctions cognitives (test WASI) et le comportement (test CBCL), sont restés stables chez l'adulte et l'enfant. Une amélioration des fonctions exécutives (test BRIEF) a été observée chez les enfants d'âge ≥6 ans et <18 ans. Les données disponibles ne mettent pas en évidence de bénéfice de RAVICTI en termes de qualité de vie. On ne dispose pas de donnée d'observance, ni de donnée solide sur sa meilleure acceptabilité par le patient.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par RAVICTI est important.
- RAVICTI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport à AMMONAPS comme traitement adjuvant, pour la prise en charge au long cours de patients adultes et pédiatriques, âgés de 2 mois et plus.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 16 mai 2018 (CT-16547) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 collectivité.

** 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 »