

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 décembre 2013

LEVOCARNIL 1 g/5 ml, solution injectable en ampoule

B\5 ampoules en verre de 5 ml (CIP : 365 712-0)

LEVOCARNIL 100 mg/ml, solution buvable

B\10 flacons en verre de 10 ml (CIP : 365 711-4)

Laboratoire SIGMA TAU FRANCE

DCI	lévocarnitine
Code ATC (2013)	A16AA01 (acides aminés)
Motifs de l'examen	- Renouvellement de l'inscription - Réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - déficits primaires systémiques ou musculaires en carnitine ; - déficits secondaires aux aciduries organiques ; - déficits de la bêta-oxydation des acides gras. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	- LEVOCARNIL 1g/5 ml, solution injectable en ampoule : 11/01/1988 (dernier rectificatif : 12/11/2010) - LEVOCARNIL 100mg/ml, solution buvable : 22/10/1986
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament soumis à prescription hospitalière

Classement ATC	2013 A voies digestives et métabolisme A16 autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16A autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16AA acides aminés et dérivés A16AA01 L-carnitine
----------------	---

02 CONTEXTE

► Examen des spécialités réinscrites pour une durée de 5 ans à compter du 12/04/2006 (JO du 12/04/2006) en vue de son renouvellement d'inscription sur la liste Sécurité Sociale.

► A l'occasion de cette demande de renouvellement d'inscription, le laboratoire sollicite une réévaluation de la population cible de LEVOCARNIL sur la base de nouvelles données épidémiologiques disponibles dans les aciduries organiques et les déficits de la bêta-oxydation des acides gras (source Orphanet).

03 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Les conclusions du précédent avis rendu par la Commission de la transparence pour LEVOCARNIL ont été les suivantes :

Date de l'avis (motif de la demande)	13 avril 2005 Inscription Sécurité sociale suite à la sortie de réserve hospitalière
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).
SMR	Important
ASMR	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
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.

04 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

04.1 Indications thérapeutiques

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

« 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) :

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

LEVOCARNIL 100mg/ml, solution buvable :

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

04.2 Posologie

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 :

- Enfant : 75 à 100 mg/kg/jour de L-carnitine
- Adulte : 50 à 75 mg/kg/jour de L-carnitine.

Solution injectable :

A injecter par voie intraveineuse lente ou par voie intramusculaire.

- Enfant et adulte : 25 à 75 mg/kg/j de L-carnitine.

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée d'efficacité concernant cette spécialité dans ses indications.

05.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} juillet 2006 au 31 mars 2011). Sur cette période, le nombre de patients exposés à LEVOCARNIL est estimé à environ 73 000. Parmi les 38 effets indésirables rapportés, 11 ont été considérés comme graves et ont concerné principalement des troubles généraux et des anomalies au site d'administration. Parmi les cas graves, 2 décès sont survenus sans que l'imputabilité de LEVOCARNIL puisse être confirmée.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission des modifications ont été apportées au RCP (rectificatif du 12 novembre 2010), notamment les ajouts suivants :

- rubrique « contre-indications » : hypersensibilité à la L-carnitine ou à l'un des constituants ;
 - rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » :
 - o Mises en garde : chez les patients diabétiques traités par insuline ou hypoglycémisants oraux, l'utilisation de la L-carnitine peut aboutir à une hypoglycémie. Un suivi régulier des taux plasmatiques de glucose est recommandé chez ces patients.
 - o Précautions d'emploi : la forme orale a pour inconvénient l'augmentation de la forme acétylée, liée à une acétylation intestinale et à une absorption intestinale modeste (de l'ordre de 15 %). Chez le sujet dialysé, l'acétylation intestinale potentialiserait le déséquilibre en faveur de la forme acétylée. De plus, la dégradation de la carnitine intestinale non absorbée produit de la triméthylamine, absorbée et transformée en triméthylamine-N-oxyde (TMAO) puis normalement excrétée par le rein. En cas d'insuffisance rénale, le TMAO s'accumule et est éliminé sous forme d'oxyde volatil par voie respiratoire. Cet oxyde volatil serait un des composants responsables de l'haleine urémique. Son accumulation pourrait être un des facteurs de l'encéphalopathie urémique.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé et du parahydroxybenzoate de propyle sodé et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

05.3 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 13 avril 2005, la place de LEVOCARNIL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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.

06 REEVALUATION DE LA POPULATION CIBLE

En 2005, dans le cadre de l'avis d'inscription sécurité sociale des spécialités LEVOCARNIL (sortie de réserve hospitalière), la population cible de ces spécialités avait été évaluée à 4 000 personnes au maximum. En l'absence de données épidémiologiques françaises, cette évaluation avait été faite sur la base de plusieurs avis d'experts qui avaient estimé à :

- environ 100 les patients avec un déficit primaire systémique ou musculaire en carnitine,
- 300 à 2000 les patients avec un déficit secondaire aux aciduries organiques,
- 250 à 2000 les patients avec un déficit de la bêta-oxydation des acides gras.

Dans sa revendication, le laboratoire estime que *« bien que la prévalence individuelle des maladies liées à un déficit en carnitine soit faible, leur prévalence collective est élevée. La prévalence des maladies rares, publiée par les cahiers Orphanet pour la première fois en mai 2011 permettent d'estimer la population cible de LEVOCARNIL au minimum à 20 400 patients. Cette estimation correspond à une fourchette basse, car aucune donnée épidémiologique ne permet d'estimer le nombre de déficits de la bêta-oxydation des acides gras d'origine médicamenteuse ou infectieuse, ni le nombre de patients hémodialysés relevant d'une supplémentation en L-carnitine comme l'a recommandé l'AFSSAPS »*. Cette estimation repose uniquement sur les données de prévalence publiées par Orphanet dans les aciduries organiques et les déficits de la bêta-oxydation des acides gras.

06.1 Déficits primaires systémiques ou musculaires en carnitine

Il n'existe pas de données épidémiologiques françaises ni européennes sur ces pathologies héréditaires rares. Selon les experts, on peut estimer au maximum à **100** le nombre de patients avec un déficit primaire en carnitine en France.

06.2 Déficits secondaires aux aciduries organiques

Les aciduries organiques sont un ensemble de maladies héréditaires rares du métabolisme des acides aminés. Elles résultent d'une anomalie ou d'un déficit en enzymes impliquées au stade distal du catabolisme des acides aminés. En raison des nombreuses anomalies enzymatiques pouvant être à l'origine d'une acidurie organique, de leur caractère rare et des expressions cliniques très variables, le nombre global de patients avec une acidurie organique relevant d'un traitement par LEVOCARNIL est difficilement quantifiable.

D'après les experts, les aciduries isovalérique, propionique et méthylmalonique représentent les trois aciduries les plus fréquemment prises en charge en France et pour lesquelles un traitement au long cours par la levocarnitine est nécessaire.

Depuis la dernière évaluation de la population cible de LEVOCARNIL par la Commission, les prévalences estimées de certaines aciduries en Europe ont été publiées par Orphanet¹ (cf. annexe 1). Ainsi on estime en Europe à :

- 1/100 000 la prévalence de l'acidurie isovalérique ;
- 1,9/100 000 la prévalence de l'acidurie méthylmalonique ;
- 0,2/100 000 la prévalence de l'acidurie propionique.

Sur la base de ces données européennes appliquées à la population française, on peut estimer à environ **2 000** les personnes atteintes de l'une de ces trois pathologies en France.

Parmi les autres aciduries dont la prévalence a été publiée par Orphanet, les aciduries les plus fréquentes en Europe seraient :

¹ « Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques », Les cahiers d'Orphanet, Série Maladies Rares, Juin 2013. Numéro 1 : Classement par ordre alphabétique des maladies ou groupes de maladies. Consultable sur : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf.

- la 3-méthyl-crotonyl-glycinurie avec une prévalence à la naissance de 2,3/100 000, ce qui représenterait environ **1 500** personnes atteintes en France ;
- l'acidurie glutarique de type I avec une prévalence à la naissance de 1/100 000, ce qui représenterait **650** personnes atteintes en France.

Dans la pratique actuelle, les patients pris en charge pour ces pathologies sont très rares en France et leur nombre est bien inférieur à celui des patients suivis pour une acidurie isovalérique, propionique ou méthylmalonique (avis d'experts).

Au total, sur la base des données Orphanet, le nombre de personnes avec une acidurie organique en France serait d'environ **4 200**.

Selon les experts, entre 250 et 1000 personnes seraient actuellement suivies pour un déficit en carnitine secondaire aux aciduries organiques en France.

06.3 Déficits de la bêta-oxydation des acides gras

De même que pour les aciduries organiques, les anomalies de la bêta-oxydation des acides gras (OAG) héréditaires sont un groupe de maladies rares causées par des mutations de gènes codant pour des enzymes impliquées dans le processus d'OAG. Ces anomalies sont responsables de déficits en lévocarnitine qu'il faut compenser.

Il n'y a pas de données épidémiologiques françaises disponibles sur ces déficits. En France, l'anomalie de l'OAG la plus fréquemment diagnostiquée et la mieux connue est le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD). D'après la HAS², qui a recommandé en 2011 l'élargissement du dépistage néonatal systématique à cette anomalie, on peut estimer sa prévalence à la naissance entre 1/25 000 et 1/8 000 en France (sur la base des données disponibles dans les autres pays d'Europe) ce qui représenterait entre **2 620 et 8 200** personnes atteintes.

Dans les Cahiers d'Orphanet (cf. annexe 2), seules les prévalences à la naissance de deux anomalies de l'OAG sont mentionnées :

- déficit en MCAD ;
- déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue, dont la prévalence à la naissance serait de 1/100 000, ce qui représenterait environ **650** personnes atteintes en France.

Ainsi, sur la base de ces données européennes, on peut estimer qu'entre **3 270 et 8 850 personnes** seraient atteintes de l'une de ces deux anomalies en France.

Selon les experts, entre 200 et 2000 personnes seraient actuellement suivies pour un déficit de la bêta-oxydation des acides gras en France.

Par ailleurs, certains déficits de l'OAG peuvent avoir une origine autre que génétique, mais leur nombre n'est pas quantifiable.

06.4 Données d'utilisation et de prescription

A titre d'information, selon les données issues de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) extrapolées à la population française³, le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de lévocarnitine en 2012 est estimé à **20 584 (IC95% [17 650 à 23 518])**.

² Recommandations en santé publique - Evaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France - 1^{er} volet : dépistage du déficit en MCAD - HAS juin 2011.

³ L'EGB est un échantillon représentatif de l'ensemble des assurés sociaux français au 1/97ème. Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques démographiques des bénéficiaires, les prestations remboursées et les ALD depuis 2003.

Les patients atteints d'une maladie métabolique héréditaire pour laquelle LEVOCARNIL est indiqué sont pris en charge en ALD. Sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins un remboursement de lévocarnitine en 2012, seuls environ **6% étaient pris en charge pour une ALD en rapport avec une maladie métabolique héréditaire soit 1 198 patients (IC95% [490 à 1 906])** (motif médical de prise en charge en ALD (code CIM-10) : (E70) Anomalies du métabolisme des acides aminés aromatiques ; (E71) Troubles du métabolisme des acides aminés ramifiés et du métabolisme des acides gras ; (E73) Déficit congénital en lactase ; (E72) Autres troubles du métabolisme des acides aminés ; (E88) Autres anomalies métaboliques).

Au total 77% des patients ayant eu au moins un remboursement de lévocarnitine en 2012 étaient pris en charge dans le cadre d'au moins une ALD, dont environ 20% pour une ALD « tumeurs », 20% pour une ALD « maladie du système nerveux » (dont SEP, myopathies), 20% pour une ALD « maladie du système ostéo-articulaire », 18% pour une ALD « maladies endocriniennes métaboliques » (dont les maladies héréditaires métaboliques et le diabète), 16% pour une ALD « maladie de l'appareil respiratoire » et 11% dans le cadre d'une ALD « insuffisance rénale ».

Par ailleurs, d'après les données de vente GERS (cumul annuel août 2013) :

- 59 998 boîtes de la spécialité LEVOCARNIL, solution injectable et 678 797 boîtes de la forme buvable ont été vendues en ville ;
- 340 750 unités de LEVOCARNIL, solution injectable et 229 220 unités de la forme buvable ont été vendues à l'hôpital.

06.5 Utilisations hors AMM

Il est à noter que parmi les prescriptions actuelles, certaines peuvent correspondre à un mésusage notamment chez le sportif sain. La littérature fait également état de l'utilisation de la lévocarnitine dans la cachexie et certaines pathologies cardio-vasculaires.

Son intérêt pour traiter l'anémie chez certains patients hémodialysés est documentée, ce qui a conduit l'AFSSAPS⁴ (aujourd'hui ANSM) à recommander en 2005 une supplémentation en L-carnitine « d'autant que la durée depuis la prise en charge en dialyse est longue et d'autant qu'il existe une résistance aux agents stimulants de l'érythropoïèse ».

Les prescriptions dans ces différentes utilisations ne peuvent être quantifiées.

06.6 Conclusion

La population cible de LEVOCARNIL est principalement représentée par des personnes atteintes de maladies très rares, le plus souvent prises en charge dans les centres de référence. Il n'existe cependant pas de registre de ces maladies en France.

Seules des données de prévalences européennes sont disponibles. Ainsi, d'après ces données, la population cible de LEVOCARNIL serait comprise **entre 7 500 et 13 000 personnes**.

Selon les experts, en France la population traitée par LEVOCARNIL dans le cadre de ses indications serait nettement inférieure à cette estimation, compte tenu notamment du sous-diagnostic de ces maladies (absence de diagnostic néonatal systématique et formes asymptomatiques) et d'une forte variabilité des prévalences selon les pays.

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 « Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale de l'adulte » – Recommandations – AFSSAPS mai 2005.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 13 avril 2005 n'ont pas à être modifiées.

07.1 Service Médical Rendu

Pour l'ensemble des 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LEVOCARNIL reste important dans les indications de l'AMM.

07.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▀ **Conditionnements**

La Commission estime nécessaire un conditionnement plus adapté à l'administration chez l'adulte.

Annexe 1 :
Prévalences estimées des aciduries organiques en Europe (source : Cahiers d'Orphanet sur les maladies rares – juin 2013)

Acidurie organique	Prévalence ou nombre de cas publiés	Estimation pour la France (population estimée à 65 586 000 personnes au 1/01/2013)
Acidémie isovalérique	1/100 000	656
Acidémie méthylmalonique	1,9/100 000	1 246
Acidémie propionique	0,2/100 000	132
Acidocétose par déficit en bêta-cétothiolase	60 cas	-
Acidurie 2-hydroxyglutarique	*	
Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique	*	-
Acidurie 3-hydroxy-isobutyrique	*	-
Acidurie 3-méthylglutaconique type 1	<20 cas	-
Acidurie 3-méthylglutaconique type 3	*	-
Acidurie 3-méthylglutaconique type 4	*	-
Acidurie malonique	<20 cas	-
Déficit isolé en 3-méthylcrotonyl CoA carboxylase (3-méthylcrotonyl glycinurie)	2,3/100 000 naissances	1 508
Déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase (Acidémie glutarique type 1)	1/100 000 naissances	656
Déficit en isobutyryl-CoA déshydrogénase	*	-
Déficit en 2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase	<30 cas	-
Déficit multiple en carboxylases	*	-
Encéphalopathie éthylmalonique	<40 cas	-
Maladie de Canavan	*	-

* Aucune donnée publiée dans Orphanet

Annexe 2 :
Prévalences estimées des anomalies de la bêta-oxydation en Europe (source : Cahiers d'Orphanet sur les maladies rares – juin 2013)

Anomalie de l'oxydation des acides gras	Prévalence ou nombre de cas publiés	Estimation pour la France (population estimée à 65 586 000 personnes au 1/01/2013)
Acidémie glutarique type 2	*	-
Défaut de captation de la carnitine cellulaire	*	-
Déficit en 3-hydroxy 3-méthylglutaryl-CoA synthétase	9 cas	-
Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte	*	-
Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue	1/100 000 naissances	656
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase à chaînes courtes	*	-
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD)	12/100 000 naissances	7 870
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue	*	-
Déficit en carnitine palmitoyltransférase 1A	*	-
Déficit en carnitine palmitoyltransférase II	>300 cas	-
Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase	40 cas	-
Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale	*	-

* Aucune donnée publiée dans Orphanet