

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 juillet 2019

*phénylbutyrate de glycérol***RAVICTI 1,1 g/ml, liquide oral**

Flacon de 25 ml + kit de 1 mL (CIP : 34009 300 956 7 6)

Flacon de 25 ml + kit de 3 mL (CIP : 34009 300 956 8 3)

Flacon de 25 ml + kit de 5 mL (CIP : 34009 300 956 9 0)

Flacon de 25 ml (CIP : 34009 300 956 6 9)

Laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

Code ATC	A16AX09 (Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme)
Motif de l'examen	Extension d'indication pédiatrique : enfants âgés de 0 à 2 mois
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« RAVICTI est indiqué comme traitement adjuvant, pour la prise en charge au long cours de patients atteints de troubles du cycle de l'urée (urea cycle disorders, UCD), impliquant des déficits en carbamyl-phosphate synthase I (CPS), ornithine carbamoyltransférase (OTC), argininosuccinate synthétase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase I (ARG) et un déficit en ornithine translocase, syndrome de l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie (HHH) qui ne peuvent pas être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés. RAVICTI doit être associé à un régime alimentaire pauvre en protéines et, dans certains cas, à des suppléments alimentaires (p. ex., acides aminés essentiels, arginine, citrulline, suppléments caloriques sans protéines). »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important dans l'indication de l'AMM
ASMR	Compte tenu : - des données descriptives de l'étude réalisée chez l'enfant âgé de 0 à 2 ans - des études comparatives mettant en évidence la non-infériorité de RAVICTI versus AMMONAPS (phénylbutyrate de sodium) en termes de contrôle de la concentration plasmatique en ammoniac chez l'enfant âgé de plus de 2 mois et l'adulte, - de son profil de tolérance chez l'enfant de 0 à 2 mois, - du besoin médical dans cette maladie rare et grave, la Commission considère que 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 âgés de 0 à 2 mois, ayant un trouble du cycle de l'urée (urea cycle disorders, UCD), impliquant un déficit en carbamyl-phosphate synthase I (CPS), ornithine carbamoyltransférase (OTC), argininosuccinate synthétase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase I (ARG) ou en ornithine translocase (syndrome de l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie, HHH) qui ne peuvent pas être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés.
ISP	RAVICTI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	RAVICTI (phénylbutyrate de glycérol) est un traitement au long court chez des patients ayant un trouble du cycle de l'urée, impliquant un déficit en CPS-1, OTC, ASS, ASL, ARG 1 ou en ORNT1 (syndrome HHH), en complément d'un régime hypoprotidique très strict. La forme liquide de RAVICTI est particulièrement adaptée à l'administration entérale de phénylbutyrate par sonde et par voie orale chez le jeune enfant.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 27/11/2015 Extension d'indication pédiatrique chez l'enfant âgé de 0 à 2 mois : 21/12/2018 Rectificatif d'AMM : 16/01/2019 (cf. Annexe) Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : registre multicentrique, prospectif et non interventionnel chez des patients ayant un trouble du cycle de l'urée traité par phénylbutyrate de glycérol pour établir les caractéristiques démographiques des patients et documenter la sécurité et les résultats cliniques à long terme. Rapport final de l'étude prévu pour fin juillet 2030. PGR du 24/09/2015	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (10/06/2010) Médicament à prescription hospitalière	
Classification ATC	A A16 A16A A16AX A16AX09	Voies digestives et métabolisme Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme Phénylbutyrate de glycérol

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de RAVICTI comme traitement adjuvant, chez l'enfant âgé de 0 à 2 mois, pour la prise en charge au long cours de patients ayant un trouble du cycle de l'urée (urea cycle disorders, UCD), impliquant un déficit en carbamyl-phosphate synthase I (CPS), ornithine carbamoyltransférase (OTC), argininosuccinate synthétase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase I (ARG) ou en ornithine translocase (syndrome de l'hyperornithinémie- hyperammoniémie-homocitrullinurie, HHH) qui ne peut être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés.

Le phénylbutyrate de glycérol, principe actif de RAVICTI, est une pro-droque de l'acide 4-phénylbutyrique (PBA). Après administration par voie orale, la transformation du phénylbutyrate de glycérol dans l'organisme aboutit à la formation de phénylacétylglutamine (PAGN) dans le foie et les reins. L'excrétion urinaire d'une molécule de PAGN qui permet l'élimination de 2 atomes d'azote constitue une voie alternative d'élimination des déchets azotés. RAVICTI se présente sous une forme liquide orale inodore, insipide, qui ne contient pas d'excipient.

Dans l'avis d'inscription de RAVICTI du 16 mai 2018¹, la Commission a considéré comme étant important le SMR de la spécialité en tant que traitement adjuvant, pour la prise en charge au long cours de patients adultes et pédiatriques, âgés de 2 mois et plus, ayant un trouble du cycle de l'urée (urea cycle disorders, UCD), impliquant un déficit en carbamyl-phosphate synthase I (CPS), ornithine carbamoyltransférase (OTC), argininosuccinate synthétase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase I (ARG) ou en ornithine translocase (syndrome de l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie, HHH) qui ne peut être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés. La spécialité est inscrite en rétrocession depuis le 1^{er} mai 2019.

¹ https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16547_RAVICTI_PIC_INS_Avis2_CT16547.pdf

L'AMM en pédiatrie a été étendue le 21/12/2018 aux enfants âgés de 0 à 2 mois. La demande d'inscription aux collectivités du produit chez ces enfants repose sur les données issues de l'étude HPN-100-09 (NCT02246218) multicentrique, non comparative, en ouvert (Cf. pg. 09.1).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« RAVICTI est indiqué comme traitement adjuvant, pour la prise en charge au long cours de patients atteints de troubles du cycle de l'urée (urea cycle disorders, UCD), impliquant des déficits en carbamyl-phosphate synthase I (CPS), ornithine carbamoyltransférase (OTC), argininosuccinate synthétase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase I (ARG) et un déficit en ornithine translocase, syndrome de l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie (HHH) qui ne peuvent pas être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés.

RAVICTI doit être associé à un régime alimentaire pauvre en protéines et, dans certains cas, à des suppléments alimentaires (p. ex., acides aminés essentiels, arginine, citrulline, suppléments caloriques sans protéines). »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

« Population pédiatrique

La posologie est la même pour les patients adultes et les patients pédiatriques »

05 BESOIN MEDICAL²

L'uréogénèse hépatique permet normalement de convertir l'ammoniaque (composé neurotoxique issu du catabolisme des protéines) en urée (composé librement éliminé dans les urines). Les désordres du cycle de l'urée sont des maladies héréditaires rares qui résultent du déficit d'une des six enzymes (carbamyl phosphate synthétase [CPS 1], ornithine carbamyl transférase [OTC], argininosuccinate synthétase [ASS], argininosuccinate lyase [ASL], arginase 1 [ARG 1], N-acétylglutamate synthase [NAGS]) ou de l'un des deux transporteurs (ornithine translocase [ORNT1], citrine) du cycle de l'urée et qui aboutissent à l'accumulation d'ammoniaque dans l'organisme. Le déficit en ORNT1 est aussi appelé hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie, ou syndrome HHH.

La maladie peut se déclarer à tout âge, selon la sévérité du déficit enzymatique. Un déficit enzymatique complet se traduit classiquement par un coma hyperammonémique survenant en période néonatale ; un patient porteur d'un déficit partiel pourra présenter des signes cliniques de décompensation et un coma hyperammonémique tardivement au cours de la vie.

Une évolution fatale est fréquente au cours d'un épisode hyperammonémique inaugural, notamment en cas de retard diagnostique et thérapeutique. Une étude rétrospective sur la période 2001-2013, réalisée chez 63 patients ayant une forme néonatale de désordres du cycle de l'urée (CPS, OTC ou ASS), a rapporté un taux de mortalité de 30%³ sur la période étudiée et de 25% au cours ou immédiatement après la période néonatale. Un décès peut également survenir lors des

² Häberle J, Boddaert N, Burlina A et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis 2012; 7(1):32. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-32>

³ Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013. Orphanet J Rare Dis 2016; 11:116. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0493-0>

réurrences d'hyperammoniémie à l'occasion d'épisodes de catabolisme (infection même banale, jeûne prolongé, excès d'apport protéique alimentaire...).

Le coma hyperammonémique peut laisser des séquelles neurologiques (environ 2/3 des comas hyperammonémiques initiaux^{4,5}) dont la nature peut être variée (retard mental, dyspraxies, handicap moteur).

Les traitements actuels de ces maladies chroniques (régime alimentaire restreint en protéines, médicaments épurateurs d'azote) visent à prévenir la survenue de décompensations hyperammonémiques. Les formes sévères à révélation néonatale peuvent bénéficier d'une transplantation hépatique à visée curative.

Les médicaments épurateurs d'azote utilisés sont des spécialités à base de phénylbutyrate (PHEBURANE, AMMONAPS, RAVICTI) ou de benzoate de sodium. En raison de sa lente dissolution, PHEBURANE ne doit pas être administré par sonde nasogastrique ou sonde de gastrostomie.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par des médicaments à visée uniquement palliative.

⁴ Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. *J Pediatr* 2001;138(1 Suppl):S46-54.
<https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111836>

⁵ Msall M, Batshaw ML, Suss R et al. Neurologic Outcome in Children with Inborn Errors of Urea Synthesis – Outcome of Urea-Cycle Enzymopathies. *N Engl J Med* 1984; 310:1500-5.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198406073102304>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM* dosage (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
AMMONAPS 500 mg, comprimé AMMONAPS 940 mg/g, granulé (phénylbutyrate de sodium) SOBI AMM du 08/12/1999	Traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase. Il est indiqué dans les formes néonatales (déficit enzymatique complet se révélant dans les 28 premiers jours de vie) et dans les formes de révélation tardive (déficit enzymatique partiel s'exprimant après le premier mois de vie) avec des antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.	13/06/2001	Important	AMMONAPS en traitement de 3 ^{ème} intention, présente une ASMR majeure (de niveau I) dans le traitement des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase.	Oui (Coll.)
PHEBURANE 483 mg/g, granulé (phénylbutyrate de sodium) LUCANE PHARMA AMM du 31/07/2013	Traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase. Il est indiqué dans toutes les formes à révélation néonatale (déficit enzymatique complet se révélant dans les 28 premiers jours de vie). Il est également indiqué dans les formes à révélation tardive (déficit enzymatique partiel s'exprimant après le premier mois de vie) avec antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.	22/01/2014	Important	Compte tenu : - de la formulation galénique permettant de masquer le mauvais goût du phénylbutyrate de sodium - des données cliniques de suivi de 17 patients traités par PHEBURANE dans le cadre de son ATU mettant en évidence moins de vomissements et de décompensations hyperammonémiques sous PHEBURANE en comparaison avec AMMONAPS, PHEBURANE apporte une ASMR mineure (ASMR IV) par rapport à AMMONAPS, dans la prise en charge au long cours, en traitement adjuvant des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase.	Oui (Coll.)

*de même classe pharmaco-thérapeutique

En cas de décompensation aiguë, les médicaments suivants sont utilisés par voie IV :

- Benzoate de sodium AP-HP 1g/10 mL, solution à diluer pour perfusion (préparation hospitalière)
- AMMONUL 10% /10%, solution injectable (association phénylacétate de sodium/benzoate de sodium), commercialisé aux USA, disponible avec une ATU nominative en France depuis septembre 2018.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs administrés par voie orale cités sont tous cliniquement pertinents.

A noter, les spécialités PHEBURANE et AMMONAPS sont utilisées hors AMM dans la prise en charge au long cours des patients ayant un déficit en argininosuccinate lyase (ASL), en arginase I (ARG1) ou en ornithine translocase (ORNT1), syndrome HHH.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne, Espagne, Italie, Norvège, Finlande, Suède, Pays-Bas, Danemark, Royaume-Uni, Canada, Etats-Unis	Oui	AMM
Belgique	Non	-

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	16 mai 2018 (demande d'inscription de RAVICTI sur la liste des spécialités agréées aux collectivités)
Indication	« RAVICTI est indiqué comme traitement adjuvant, pour la prise en charge au long cours de patients adultes et pédiatriques, âgés de 2 mois et plus, atteints de troubles du cycle de l'urée (urea cycle disorders, UCDs), impliquant des déficits en carbamyl-phosphate synthase I (CPS), ornithine carbamoyltransférase (OTC), argininosuccinate synthétase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase I (ARG) et un déficit en ornithine translocase, syndrome de l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie (HHH) qui ne peuvent pas être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés. RAVICTI doit être associé à un régime alimentaire pauvre en protéines et, dans certains cas, à des suppléments alimentaires (p. ex., acides aminés essentiels, arginine, citrulline, suppléments caloriques sans protéines). »
SMR (libellé)	Important dans l'indication de l'AMM
ASMR (libellé)	« Compte tenu : - des études comparatives mettant en évidence la non infériorité de RAVICTI versus le phénylbutyrate de sodium (AMMONAPS) en termes de contrôle de la concentration plasmatique en ammoniacque

	chez l'enfant et l'adulte, - du profil de tolérance à type de diarrhées, flatulence, douleurs abdominales, vomissements, dyspepsie, inconfort abdominal, nausées, inconfort oral, - du besoin médical dans cette maladie rare et grave, la Commission considère que 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, atteints de troubles du cycle de l'urée (urea cycle disorders, UCD), impliquant des déficits en carbamyl-phosphate synthase I (CPS), ornithine carbamoyltransférase (OTC), argininosuccinate synthétase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase I (ARG) et un déficit en ornithine translocase, syndrome de l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie (HHH) qui ne peuvent pas être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés. »
Etudes demandées	Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : registre multicentrique, prospectif et non interventionnel mené chez des patients ayant un trouble du cycle de l'urée traité par phénylbutyrate de glycérol pour établir les caractéristiques démographiques des patients et documenter la sécurité et les résultats cliniques à long terme. Rapport final de l'étude prévu pour fin juillet 2030.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'étude HPN-100-009 (NCT02246218) a été réalisée dans le cadre d'un engagement post-commercialisation auprès de la FDA et du plan d'investigation pédiatrique de l'EMA. Il s'agit d'une étude non comparative évaluant l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du phénylbutyrate de glycérol, en complément d'une prise en charge optimale, chez l'enfant âgé de 0 à 2 ans ayant un trouble du cycle de l'urée⁶.

09.1 Efficacité

Type de l'étude	Etude multicentrique, non comparative, en ouvert
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : 31/12/2014 Fin du suivi : 17/07/2017
Objectif de l'étude	Évaluer le contrôle de l'ammoniémie, la tolérance et les paramètres pharmacocinétiques de RAVICTI chez les enfants ayant un trouble du cycle de l'urée (TCU) âgés de 0 à 2 ans
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion</u> - Patients âgés de 0 à 2 ans - Trouble du cycle de l'urée (TCU) <u>diagnostiqué ou suspecté</u> , excepté ceux impliquant le déficit en co-facteur N-acétylglutamate synthase (NAGS) <u>Parmi les critères de non-inclusion :</u> - Traitement par RAVICTI dans les 30 jours précédant l'inclusion Antécédent de transplantation hépatique - Patient hémodialysé à l'instauration du traitement à l'étude <u>Si le diagnostic de TCU n'était pas confirmé avant l'inclusion du patient</u> , un test génétique pour confirmation était pratiqué dans les 60 premiers jours après inclusion.
Cadre et lieu de l'étude	Etats-Unis (16 sites), Canada (1 site)

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ravicti-h-c-3822-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Produits étudiés	Administration par voie orale : 3 à 6 fois par jour juste avant la prise alimentaire La posologie pouvait être ajustée sur l'examen clinique et/ou l'ammoniémie, après administration des doses initiales recommandées suivantes : <u>Patient nouvellement diagnostiqué</u> : - avec crises hyperammonémiques traités par AMMONUL : changement pour RAVICTI à la posologie initiale de 11,2 mL/m ² /j (50% de la posologie pendant 4-8 h puis 100% de la posologie pendant 4-8 h puis arrêt du traitement par AMMONUL) - sans crises hyperammonémiques : RAVICTI à la posologie initiale 8,5 mL/m ² /j <u>Patient stable sous NaPBA</u> : Posologie de RAVICTI en g/j = posologie de NaPBA poudre en g X 0,81 ou posologie de NaPBA comprimé en g X 0,86 <u>Patient stable sous NaBZ</u> : Dose de RAVICTI = g NaBz X 0,5
Critères de jugement	Parmi les critères évalués : - Contrôle de l'ammoniémie : absence de symptômes cliniques d'hyperammoniémie et ammoniémie < 100 µmol/L, 48 à 72 heures après la première administration de RAVICTI. - Concentrations plasmatiques en ammoniacque - Recueil des événements indésirables (incluant les crises d'hyperammoniémie), biologie - Paramètres pharmacocinétiques : dosage plasmatique et urinaire des métabolites de RAVICTI (PBA, PAA, PAGN) : AUC, C _{max} , C _{moy} Période de transition (J1 à J7) Période de suivi d'au moins 6 mois, jusqu'à l'âge de 24 mois Analyse descriptive des paramètres évalués

NaPBA (phénylbutyrate de sodium) ; NaBz (phénylacétate de sodium) ; AMMONUL (association phénylacétate de sodium/benzoate de sodium)

Résultats cliniques chez l'enfant de 0 à 2 mois (extension d'indication)

Dix-sept patients âgés de 0 à 2 mois ont été inclus dans l'étude.

Seize enfants ont reçu au moins une dose de traitement par RAVICTI ; un retrait de consentement a eu lieu avant toute administration du produit pour un enfant âgé de moins de 1 mois.

La moyenne d'âge chez ces enfants est de 0,8 ± 0,69 ans (0,1 à 2 mois) ; 10 patients étaient âgés de moins de 1 mois. Huit patients (50%) avaient un déficit en OTC, 7 patients un déficit en ASS et 1 patient un déficit en ASL. Le diagnostic de la maladie était confirmé par tests génétiques dans 81,5% des cas.

Les traitements antérieurs les plus fréquents comprenaient, simultanément dans certains cas : régime alimentaire (87,5%), compléments alimentaires (81,3%), traitement NaPBA sous forme de granulés (62,5%), AMMONUL (43,8%) ; 10 patients étaient stabilisés sous NaPBA à la posologie moyenne de 2,15 g (±1,04) par jour à l'inclusion. Parmi les 6 patients nouvellement diagnostiqués, 3 patients avaient des crises et étaient traités par AMMONUL à la dose moyenne de 15,17 mL par jour (± 11,12).

Six patients ont arrêté prématurément le traitement (avant M6) : greffe hépatique (4), demande des parents ou tuteurs (2), El grave - augmentation des enzymes hépatiques (1).

La durée médiane de traitement a été de 10 mois (1,9 - 20,4) ; 10/16 patients restaient encore exposés à 6 mois. Seuls 6 patients restaient exposés à 12 mois, 3 patients à 18 mois.

RAVICTI a été administré par sonde naso-gastrique chez quatre patients. La posologie médiane a été de 8,36 mL/m²/j, de 4,0 à 15,6 mL/m²/j (1,0 et 3,9 mL/jour) au cours de la période de transition. Les deux traitements médicamenteux concomitants les plus fréquents ont été la ranitidine (9 patients) et le cholécalférol (8 patients).

Le contrôle de l'ammoniémie a été réalisé chez tous les patients entre J1 et J3. Une hyperammoniémie à J7 a été rapportée chez 3 patients (106, 119 et 127), sans signe ni symptômes associés. Au cours de la période de suivi (1 à 24 mois), le pourcentage d'enfants traités sans symptômes cliniques et une ammoniémie < 100 µmol/L a varié de 57% (8/14 à M3) à 100% (10/10 à M6) entre M1 et M6 et de 62,5% (5/8 à M9) à 100% (6/6 à M12 et 3/3 M18) de M9 à M24. L'ammoniémie médiane initiale (J-7 à J1) était de 52,4 µmol/L ; l'ammoniémie moyenne a été de 94,3 ± 139,28 µmol/L (15 à 600). Les variations moyennes de l'ammoniémie au cours de la période de transition et de la période de suivi (M1 à M3) ont été respectivement de -69,4 µmol/L ± 192,92 à -3,0 µmol/L ± 43,22 (n=8 à 16) et de -53,2 ± 175,03 à -24,6 µmol/L ± 143,92 (n=14 à 15). Entre M4 et M12 (n=6 à 11), les variations moyennes ont varié de -81,2 ± 181,51 à -20,9 µmol/L ±

211,62. Les valeurs moyennes normalisées d'ammoniaque veineux se situaient de M1 à M6 (n=9 à 15) entre 49,3 µmol/L et 94,1 µmol/L.

Avant inclusion, le nombre médian de crises était de 0 (0-2) ; la moyenne était de $0,5 \pm 0,63$. Parmi les 16 enfants ayant reçu au moins une dose de RAVICTI, 6 patients avaient eu une crise hyperammonémique, 1 enfant avait eu 2 crises.

Au cours de la période de transition, aucune crise hyperammonémique n'a été observée. Au cours de la période de suivi (M1-M6), le nombre médian de crises a été de 0 (0-2) ; la moyenne a été de $0,4 \pm 0,73$. Des crises hyperammonémiques ont été rapportées chez 5 patients au cours de l'étude, à M1 (1 patient), M2 (3 patients) et M4 (1 patient). Trois enfants ont eu une crise hyperammonémique ; 2 enfants ont eu 2 crises chacun. Ces crises ont toutes été observées chez des enfants âgés de moins de 1 mois.

Résultats cliniques chez l'enfant de 2 mois à 2 ans

Dix patients âgés de 2 mois à 2 ans ont été inclus dans cette étude. La moyenne d'âge chez ces enfants est de 9,0 mois (4,3 à 20,8 mois). Deux patients avaient un déficit en OTC, 2 patients un déficit en ASS, 3 patients un déficit en ASL et 2 patients un déficit en CPS I, 1 patient un déficit en ARG 1. Le diagnostic de la maladie était confirmé par tests génétiques dans 100% des cas.

Les traitements antérieurs les plus fréquents comprenaient, simultanément dans certains cas : régime alimentaire (100%), compléments alimentaires (80%), traitement NaPBA granulés (20%), NaPBA poudre (60%), AMMONUL (50%), NaBz (10%).

Six patients étaient stabilisés sous NaPBA, 1 patient sous NaPBA/NaBz, avant inclusion. La dose moyenne de NaPBA de 4,80 g par jour à l'inclusion. Parmi les 3 patients nouvellement diagnostiqués, 1 patient avait des crises hyperammonémiques et était traité par AMMONUL (phénylacéate de sodium/benzoate de sodium) à la dose moyenne de 7 mL par jour.

Quatre patients ont arrêté le traitement prématurément (avant M6) : greffe hépatique (2), EI grave (1), perdu de vue (1).

La durée médiane de traitement a été de 9,3 mois (0,2 - 20,3) ; 6/10 patients restaient encore exposés entre 2 mois et 4 mois ; seuls 3 patients restaient exposés à 5 mois, 2 patients à 6 mois.

RAVICTI a été administré par sonde naso-gastrique chez quatre patients. La posologie médiane a été de 9,57 mL/m²/j, entre 2,7 et 5,7 mL/jour (6,3 à 11,3 mL/m²/j) au cours de la période de transition.

Le contrôle de l'ammoniémie était réalisé chez tous les patients à J2. Au cours de la période de suivi (1 à 24 mois), le pourcentage d'enfants sans symptômes cliniques et une ammoniémie < 100 µmol/L a varié de 66,7% (4/6 à M4) à 100% (2/2 à M6) entre M1 et M6. L'ammoniémie médiane initiale (J-7 à J1) était de 67,2 µmol/L (27 à 287 µmol/L) ; la moyenne était de $101,6 \pm 76,46$ µmol/L (27 à 287). Les variations moyennes de l'ammoniémie au cours de la période de transition et de la période de suivi (entre M1 et M4) ont été respectivement de $-46,2 \pm 81,29$ µmol/L à $-36,4$ µmol/L $\pm 51,88$ et de $-67,9 \pm 83,84$ à $-27,7$ µmol/L $\pm 101,58$ (n=6 à 9). Les valeurs moyennes normalisées d'ammoniaque veineux se situaient de M1 à M4 (n=6 à 9) entre 53,2 µmol/L et 98,8 µmol/L.

Avant inclusion, le nombre médian de crises était de 2 (0-10), de 0 (0-1) au cours de la période de transition et de 0 (0-4) au cours de la période de suivi.

Au cours de la période de transition, 1 enfant a eu une crise hyperammonémique. Au cours de la période de suivi, 1 crise a été rapportée chez un enfant, 2 crises chez un autre enfant et 4 crises chez un 3^{ème} enfant.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

L'ensemble des 16 patients âgés entre 0 et 2 mois ont rapporté au moins un EI pendant le traitement (191 EI) : érythème fessier [n=6], reflux gastro-oesophagien [n=6], hyperammonémies [n=6] dont 5 enfants âgés de moins de 1 mois, vomissements [n=6], diarrhée [n=5], rash [n=5],

infection respiratoire haute [n=5], toux [n=4], nasopharyngite [n=4], anémie [n=3] (3 enfants âgés de moins de un mois), deshydratation [n=3], infection auriculaire [n=3], flatulences [n=3], douleurs dentaires [n=3], infection urinaire [n=3], constipation [n=2], augmentation des enzymes hépatiques [n=2], léthargie [n=2], acidose métabolique [n=2], congestion nasale [n=2], neutropénie [n=2] (2 enfants âgés de moins de un mois), candidose orale [n=2], douleur oropharyngée [n=2], plagiocephalie [n=2], pyrexie [n=2], infection par le virus respiratoire syncytial [n=2], thrombocytopénie [n=2], thrombocytose [n=2] (2 enfants âgés de moins de un mois).

Onze patients ont rapporté au moins un EI grave pendant le traitement (hyperammoniémie [5] ; vomissements [2]).

Aucun EI de grade 4 (menaçant le pronostic vital) ou 5 (fatal) n'a été rapporté. Un EI de grade 3 (sévère) a été rapporté chez 6 patients dont une hyperammoniémie observée chez 3 enfants.

Deux EI ont été rapportés chez plus d'un patient : rash [n=3] et diarrhée [n=2].

Au moins un EI a été rapporté pendant le traitement chez chacun des 10 patients âgés de 2 mois à 2 ans (86 EI) : infection respiratoire haute [n=4], vomissements [n=4], hyperammoniémies [n=6] pyrexie [n=3], infection virale [n=3], constipation [n=2], toux [n=2], [n=2], laryngo-trachéo-bronchite [n=2], gastroentérite [n=2], hypophagie [n=2], acidose métabolique [n=2], nasopharyngite [n=2], otite moyenne [n=2], infection de l'appareil urinaire [n=2] et rash [n=2].

Six patients ont rapporté au moins un EI grave pendant le traitement dont une hyperammoniémie chez trois enfants.

Neuf EI de grade 3 (sévères) ont été rapportés chez 5 patients : hyperammoniémies sévères (5), augmentation de l'ammoniémie et hypophagie, une gastroentérite et une infection de l'appareil urinaire. Quatre EI de grade 4 (menaçant le pronostic vital) ont été rapportés chez un patient (cyanose et crise apnéique). Deux événements de grade 5 (issue fatale) ont été rapportés chez un patient décédé suite à une gastro-jéjunostomie.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période du 28/05/2016 au 27/11/2016, 28/05/2017 au 27/11/2017 qui ne met pas en évidence de nouveau signal.

9.2.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables observés chez 26 patients âgés de moins de 2 ans suivis pendant 24 mois issus de l'étude HPN-100-009 ont été ajoutés à la rubrique 4.8 du RCP (cf. Annexe).

9.2.4 Plan de gestion des risques

Le dernier Plan de Gestion de Risques européen, validé par le CHMP en date du 24 septembre 2015, inclut les risques importants suivants :

- Risques identifiés : risques gastro-intestinaux
- Risques potentiels : effets indésirables liés aux produits de la dégradation de RAVICTI (notamment l'acide phénylacétique), interactions avec d'autres médicaments, utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique, surdosage, carcinogénicité, impact sur la fertilité, utilisation hors AMM, absorption réduite de RAVICTI chez les patients présentant des troubles pancréatiques ou gastro-intestinaux
- Informations manquantes : effets de RAVICTI chez les nouveau-nés prématurés, chez les patients avec une insuffisance rénale, chez les patients porteurs d'un déficit de type NAGS ou citrine, chez les patients âgés de plus de 65 ans, effets de RAVICTI sur la grossesse et l'allaitement, effets de RAVICTI à long-terme.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Sans objet.

09.4 Résumé & discussion

Les données sont issues d'une étude non comparative, en ouvert, réalisée chez des enfants ayant un trouble du cycle de l'urée : 16 patients âgés de 0 à 2 mois, 10 patients âgés de 2 mois à 2 ans. L'exposition médiane a été de 10 mois (2 à 20 mois) chez les enfants âgés de 0 à 2 mois et de 9 mois (0,2 à 20,3 mois) chez les enfants âgés de 2 mois à 2 ans.

Parmi les 16 patients âgés de 0 à 2 mois, 10 patients étaient antérieurement traités par du phénylbutyrate de sodium, 3 patients étaient naïfs de traitement et trois autres patients étaient traités par du sodium benzoate de sodium/phénylacétate de sodium en perfusion.

Le contrôle de l'ammoniémie, défini comme étant l'absence de symptômes cliniques d'une hyperammoniémie et une concentration plasmatique d'ammoniaque inférieure à 100 $\mu\text{mol/l}$ a été obtenu en 3 jours chez tous les enfants. Les valeurs moyennes normalisées d'ammoniaque veineux se situaient entre 49,3 $\mu\text{mol/L}$ et 94,1 $\mu\text{mol/L}$ de M1 (n=15) à M6 (n=9). Seuls 8 nouveaux-nés restaient exposés au produit à M9 ; 3 enfants restaient exposés à M18.

Une hyperammoniémie a été rapportée chez 6 enfants : 5/10 enfants âgés de moins d'un mois (tous les cas étaient graves mais non fatals) et chez 1/6 enfants âgés entre 1 et 2 mois (cas non grave) ; ce taux plus élevé d'hyperammoniémies chez les nouveaux-nés peut attester du fait que les formes les plus sévères de la maladie sont diagnostiquées au cours de la période néonatale. Chez 4 des 5 enfants âgés de moins d'un mois, les facteurs de risque possibles incluaient la présence d'infections, de crises d'hyperammoniémie à l'inclusion et la non-administration d'une dose de produit. Aucun élément déclencheur ni aucune dose oubliée n'a été rapporté pour les 2 autres enfants. Un ajustement posologique a été réalisé chez 3 enfants âgés de moins de un mois. Au cours de la période de suivi (M1-M6), trois enfants ont eu une seule crise hyperammonémique ; 2 enfants ont eu 2 crises chacun. Ces crises ont toutes été observées chez des enfants âgés de moins de 1 mois.

09.5 Programme d'études

L'étude HPN-100-011 est un suivi à long terme de patients inclus dans les études d'enregistrement du produit [HPN-100-005 (HPN-100-005SE), HPN-100-006 (HPN-100-007), et HPN-100-012 (HPN-100-012SE)]. Parmi les 90 patients ayant complété une période de suivi en ouvert de 12 mois de traitement, 88 ont été inclus dans ce suivi à long terme. (calendrier non précisé)

L'étude HPN-100-021 (NCT03335488) est en cours. Il s'agit d'une étude randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement de 4 semaines par RAVICTI versus NaPBA chez des patients naïfs de traitement. Il est prévu l'inclusion de 30 patients. (rapport prévu pour décembre 2020)

Des études multicentriques, non interventionnelles, de suivi long terme chez des patients ayant un trouble du cycle de l'urée sont en cours aux États-Unis (HPN-100-014) et en Europe (HZNPRV-401). (calendrier non précisé)

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁷

⁷ Häberle J, Boddaert N, Burlina A et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis 2012; 7(1):32. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-32>

La prise en charge des désordres du cycle de l'urée nécessite l'instauration d'un traitement au long cours dès le diagnostic posé. Le traitement d'épisodes de décompensations de la maladie ne doit pas être retardé.

L'hyperammoniémie nécessite l'arrêt des apports protéiques et la perfusion intraveineuse de glucose 10%. En fonction du taux plasmatique d'ammoniaque, un traitement comprenant de la L-arginine (dans certains cas de la L-citrulline), un épurateur d'ammoniaque par voie IV (hors AMM) tel que le benzoate de sodium $\pm$ le phénylacétate de sodium ou le phénylbutyrate de sodium et un apport entéral glucido-lipidique seront instaurés. L'hyperammoniémie pourra nécessiter une épuration extra-rénale.

Le traitement au long cours des troubles du cycle de l'urée comprend :

- un régime alimentaire hypoprotidique très strict : aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS), calcul de l'apport en protéine avec pesée des aliments
- une supplémentation en vitamines et minéraux
- une supplémentation en acides aminés essentiels
- un médicament épurateur d'azote par voie orale, tel que le benzoate de sodium (hors AMM) ou le phénylbutyrate de sodium
- une transplantation hépatique chez certains patients.

Place de RAVICTI dans la stratégie thérapeutique

RAVICTI (phénylbutyrate de glycérol) est un traitement au long cours chez des patients adultes et pédiatriques ayant un trouble du cycle de l'urée, impliquant un déficit en CPS-1, OTC, ASS, ASL, ARG 1 ou en ORNT1 (syndrome HHH), en complément d'un régime hypoprotidique très strict.

La forme liquide de RAVICTI est particulièrement adaptée à l'administration entérale de phénylbutyrate par sonde et par voie orale chez le jeune enfant.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► Les désordres du cycle de l'urée sont des maladies métaboliques très rares. En l'absence de traitement, ces affections métaboliques peuvent être mortelles ou entraîner des lésions cérébrales sévères.

► Cette spécialité est un médicament à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► RAVICTI est un traitement au long cours des désordres du cycle de l'urée, en complément d'un régime hypoprotidique très strict.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la pathologie,
- la rareté de la pathologie,
- la couverture du besoin médical,
- la réponse au besoin identifié avec la mise en évidence de la non-infériorité de RAVICTI par rapport au NaPBA chez l'adulte et l'enfant âgé de 2 mois et plus, en termes de contrôle des concentrations plasmatiques en ammoniaque,
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,

- l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)

RAVICTI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par RAVICTI est important dans l'extension d'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données descriptives de l'étude réalisée chez l'enfant âgé de 0 à 2 ans
- des études comparatives mettant en évidence la non-infériorité de RAVICTI versus AMMONAPS (phénylbutyrate de sodium) en termes de contrôle de la concentration plasmatique en ammoniac chez l'enfant âgé de plus de 2 mois et l'adulte,
- de son profil de tolérance chez l'enfant de 0 à 2 mois,
- du besoin médical dans cette maladie rare et grave,

la Commission considère que 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 âgés de 0 à 2 mois ayant un trouble du cycle de l'urée (urea cycle disorders, UCDs), impliquant un déficit en carbamyl-phosphate synthase I (CPS), ornithine carbamoyltransférase (OTC), argininosuccinate synthétase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase I (ARG) ou en ornithine translocase (syndrome de l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie, HHH) qui ne peuvent pas être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés.

011.3 Population cible

L'estimation de la population cible maximale de RAVICTI en France est de 3 400 patients.

Rubriques modifiées de l'annexe I de l'AMM

Les ajouts sont identifiés en caractères surlignés et les suppressions en caractères barrés

RCP en vigueur le 16 mai 2018 (Avis d'inscription de RAVICTI)	RCP en vigueur le 16 janvier 2019
4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
<u>4.1 Indications thérapeutiques</u>	<u>4.1 Indications thérapeutiques</u>
RAVICTI est indiqué comme traitement adjuvant, pour la prise en charge au long cours de patients adultes et pédiatriques, âgés de 2 mois et plus, atteints de troubles du cycle de l'urée (urea cycle disorders, UCD), impliquant des déficits en carbamyl-phosphate synthase I (CPS), ornithine carbamoyltransférase (OTC), argininosuccinate synthétase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase I (ARG) et un déficit en ornithine translocase, syndrome de l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie (HHH) qui ne peuvent pas être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés.	RAVICTI est indiqué comme traitement adjuvant, pour la prise en charge au long cours de patients atteints de troubles du cycle de l'urée (urea cycle disorders, UCD s), impliquant des déficits en carbamyl-phosphate synthétase I (CPS), ornithine carbamoyltransférase (OTC), argininosuccinate synthétase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase I (ARG) et un déficit en ornithine translocase, syndrome de l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie (HHH) qui ne peuvent pas être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés.
RAVICTI doit être associé à un régime alimentaire pauvre en protéines et, dans certains cas, à des suppléments alimentaires (p. ex., acides aminés essentiels, arginine, citrulline, suppléments caloriques sans protéines).	RAVICTI doit être associé à un régime alimentaire pauvre en protéines et, dans certains cas, à des suppléments alimentaires (p. ex., acides aminés essentiels, arginine, citrulline, suppléments caloriques sans protéines).
<u>4.2 Posologie</u>	<u>4.2 Posologie</u>
Adultes et enfants âgés de 2 mois à 18 ans.	Adultes et enfants
Les posologies recommandées sont différentes pour les patients qui n'ont jamais pris d'acide phénylbutyrique et pour les patients qui passent du phénylbutyrate de sodium à RAVICTI.	Les posologies recommandées sont différentes pour les patients qui n'ont jamais pris d'acide phénylbutyrique et pour les patients qui passent du phénylbutyrate de sodium ou du phénylacétate de sodium/sodium benzoate en injection à RAVICTI.
...	...
La dose totale quotidienne doit être divisée en plusieurs prises équivalentes administrées lors chaque repas ou collation (p. ex. trois à six fois par jour). Chaque dose doit être arrondie à 0,5 ml près.	La dose totale quotidienne doit être divisée en plusieurs prises équivalentes administrées lors chaque repas ou collation (p. ex. trois à six fois par jour). Chaque dose doit être arrondie au 0,1 ml supérieur le plus proche pour les patients âgés de moins de 2 ans et au 0,5 ml pour les patients âgés de 2 ans et plus.
...	...

RCP en vigueur le 16 mai 2018 (Avis d'inscription de RAVICTI)	RCP en vigueur le 16 janvier 2019																														
<u>Population pédiatrique</u> Patients d'âge compris entre 2 mois et 2 ans Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2. Patients de la naissance à < 2 mois Non recommandé car la sécurité et l'efficacité de RAVICTI chez les enfants de < 2 mois n'ont pas été établies. <u>4.8 Effets indésirables</u>	<u>Population pédiatrique</u> La posologie est la même pour les patients adultes et les patients pédiatriques. <u>4.8 Effets indésirables</u> ... Dans une autre étude clinique à long terme (24 mois), non contrôlée, ouverte, la sécurité de RAVICTI a été évaluée chez 16 patients atteints d'UCD âgés de moins de 2 mois et chez 10 patients pédiatriques atteints d'UCD âgés de 2 mois à moins de 2 ans. L'exposition médiane était de 10 mois (fourchette comprise entre 2 et 20 mois) et l'exposition médiane dans le groupe des patients âgés de 2 mois à moins de 2 ans était de 9 mois (fourchette comprise entre 0,2 et 20,3 mois). Les effets indésirables (EI) sont résumés ci-dessous. EI chez les patients âgés de moins de 2 mois <table> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel</th><th>Total (N=16)</th></tr> <tr> <td>Affections hématologiques et du système lymphatique</td><td>2 (12,5 %)</td></tr> <tr> <td>Anémie, Thrombocytose</td><td>1 (6,3 %) chacun</td></tr> <tr> <td>Affections gastro-intestinales</td><td>3 (18,8 %)</td></tr> <tr> <td>Diarrhée,</td><td>2 (12,5 %)</td></tr> <tr> <td>Constipation, Flatulences, Reflux gastro-œsophagien</td><td>1 (6,3 %) each</td></tr> <tr> <td>Investigations</td><td>4 (25 %)</td></tr> <tr> <td>Diminution du taux d'acide aminés</td><td>1 (6,3 %)</td></tr> <tr> <td>Augmentation des gamma-glutamyltransférases</td><td>1 (6,3 %)</td></tr> <tr> <td>Augmentation des enzymes hépatiques</td><td>1 (6,3 %)</td></tr> <tr> <td>Augmentation des transaminases</td><td>1 (6,3 %)</td></tr> <tr> <td>Troubles du métabolisme et de la nutrition</td><td>1 (6,3 %)</td></tr> <tr> <td>Hypophagie</td><td>1 (6,3 %)</td></tr> <tr> <td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td><td>3 (18,8 %)</td></tr> <tr> <td>Rash</td><td>3 (18,8 %)</td></tr> </table> EI chez les patients âgés de 2 mois à moins de 2 ans	Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel	Total (N=16)	Affections hématologiques et du système lymphatique	2 (12,5 %)	Anémie, Thrombocytose	1 (6,3 %) chacun	Affections gastro-intestinales	3 (18,8 %)	Diarrhée,	2 (12,5 %)	Constipation, Flatulences, Reflux gastro-œsophagien	1 (6,3 %) each	Investigations	4 (25 %)	Diminution du taux d'acide aminés	1 (6,3 %)	Augmentation des gamma-glutamyltransférases	1 (6,3 %)	Augmentation des enzymes hépatiques	1 (6,3 %)	Augmentation des transaminases	1 (6,3 %)	Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 (6,3 %)	Hypophagie	1 (6,3 %)	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	3 (18,8 %)	Rash	3 (18,8 %)
Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel	Total (N=16)																														
Affections hématologiques et du système lymphatique	2 (12,5 %)																														
Anémie, Thrombocytose	1 (6,3 %) chacun																														
Affections gastro-intestinales	3 (18,8 %)																														
Diarrhée,	2 (12,5 %)																														
Constipation, Flatulences, Reflux gastro-œsophagien	1 (6,3 %) each																														
Investigations	4 (25 %)																														
Diminution du taux d'acide aminés	1 (6,3 %)																														
Augmentation des gamma-glutamyltransférases	1 (6,3 %)																														
Augmentation des enzymes hépatiques	1 (6,3 %)																														
Augmentation des transaminases	1 (6,3 %)																														
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 (6,3 %)																														
Hypophagie	1 (6,3 %)																														
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	3 (18,8 %)																														
Rash	3 (18,8 %)																														

RCP en vigueur le 16 mai 2018 (Avis d'inscription de RAVICTI)	RCP en vigueur le 16 janvier 2019																			
	<table><tr><td>Classe de systèmes d'organes</td><td>Total</td></tr><tr><td>Terme préférentiel</td><td>(N=10)</td></tr><tr><td>Affections gastro-intestinales</td><td>2 (20 %)</td></tr><tr><td>Constipation</td><td>1 (10 %)</td></tr><tr><td>Diarrhée</td><td>1 (10 %)</td></tr><tr><td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td><td>2 (20 %)</td></tr><tr><td>Eczéma</td><td>1 (10 %)</td></tr><tr><td>Striures unguéales</td><td>1 (10 %)</td></tr><tr><td>Rash</td><td>1 (10 %)</td></tr></table>	Classe de systèmes d'organes	Total	Terme préférentiel	(N=10)	Affections gastro-intestinales	2 (20 %)	Constipation	1 (10 %)	Diarrhée	1 (10 %)	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2 (20 %)	Eczéma	1 (10 %)	Striures unguéales	1 (10 %)	Rash	1 (10 %)	
Classe de systèmes d'organes	Total																			
Terme préférentiel	(N=10)																			
Affections gastro-intestinales	2 (20 %)																			
Constipation	1 (10 %)																			
Diarrhée	1 (10 %)																			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2 (20 %)																			
Eczéma	1 (10 %)																			
Striures unguéales	1 (10 %)																			
Rash	1 (10 %)																			
5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES																			
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	5.1 Propriétés pharmacodynamiques																			
Population pédiatrique	Population pédiatrique																			
... L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le phénylbutyrate de glycérol dans un ou plusieurs des sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des troubles du cycle de l'urée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).	... Une étude en ouvert à long terme (l'Étude 5) a été menée pour évaluer le contrôle du taux d'ammoniaque plasmatique chez des patients pédiatriques atteints d'UCD. Au total, 45 patients pédiatriques âgés de 1 à 17 ans, atteints d'UCD et ayant terminé l'Étude 2 et les phases d'extension de sécurité des Études 3 et 4, ont été recrutés. La durée de participation à l'étude était comprise entre 0,2 et 5,9 ans. Les taux d'ammoniaque plasmatiques ont été surveillés tous les 6 mois au minimum. Chez les patients pédiatriques de l'Étude 5, les valeurs moyennes d'ammoniaque plasmatiques étaient dans les limites de la normale pendant le traitement à long terme (24 mois) par le phénylbutyrate de glycérol (intervalle : 15-25 µmol/l). Sur les 45 patients pédiatriques qui ont participé au traitement en ouvert avec le phénylbutyrate de glycérol, 11 patients (24 %) ont déclaré en tout 22 crises d'hyperammoniémie.																			
	Dans une autre étude clinique à long terme (24 mois), non contrôlée, en ouvert, la sécurité de RAVICTI a été évaluée chez 16 patients atteints d'UCD âgés de moins de 2 mois et chez 10 patients atteints d'UCD âgés de 2 mois à moins de 2 ans.																			
	Étude chez les enfants âgés de moins de 2 mois Au total, 16 patients pédiatriques atteints d'UCD et âgés de moins de 2 mois ont participé à une étude à long terme (24 mois) non contrôlée, en ouvert, parmi lesquels 10 patients passaient du phénylbutyrate de sodium à RAVICTI. Trois patients étaient naïfs de traitement et trois autres patients ont progressivement abandonné le sodium benzoate et le phénylacétate de sodium en perfusion pour passer à RAVICTI. Tous les patients sont passés avec succès à RAVICTI sur de 3 jours. Une transition réalisée																			

RCP en vigueur le 16 mai 2018 (Avis d'inscription de RAVICTI)	RCP en vigueur le 16 janvier 2019
	avec succès était définie comme l'absence de signes et de symptômes d'une hyperammoniémie et un taux d'ammoniaque veineux inférieur à 100 µmol/l. Les valeurs moyennes normalisées d'ammoniaque veineux chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans se situaient dans les limites de la normale pendant le traitement à long terme par phénylbutyrate de glycérol (compris entre 35 et 94 µmol/l). Une hyperammoniémie a été rapportée chez 5 (50 %) sujets âgés <1 mois (tous les cas étaient graves mais non fatals) et chez 1 sujet (16,7 %) âgé entre 1 et 2 mois (cas non grave), ce qui est cohérent avec le fait que les formes les plus graves sont diagnostiquées pendant la période néonatale. Chez 4 des 5 sujets âgés <1 mois, les facteurs de risque possibles incluaient les infections, les crises d'hyperammoniémie à la baseline et la non administration d'une dose. Aucun élément déclencheur ni aucune dose oubliée n'a été rapporté pour les 2 autres sujets (1 âgé < 1 mois, 1 âgé entre 1 et 2 mois). Un ajustement posologique a été réalisé chez 3 sujets âgés < 1 mois. <u>Étude chez les enfants âgés de 2 mois à moins de 2 ans</u> Au total, 10 patients pédiatriques atteints d'UCD et âgés de 2 mois à moins de 2 ans ont participé à une étude à long terme (24 mois) non contrôlée, en ouvert, parmi lesquels 6 patients passaient du phénylbutyrate de sodium à RAVICTI et 1 patient passait du phénylbutyrate de sodium et sodium benzoate à RAVICTI. Deux patients étaient naïfs de traitement et un autre patient a progressivement abandonné le sodium benzoate et le phénylacétate de sodium en perfusion pour passer à RAVICTI. Neuf patients sont passés avec succès à RAVICTI en l'espace de 4 jours suivis de 3 jours d'observation, soit un total de 7 jours. Une transition réalisée avec succès était définie comme l'absence de signes et de symptômes d'une hyperammoniémie et un taux d'ammoniaque veineux inférieur à 100 µmol/l. Un patient a présenté une hyperammoniémie au jour 3 de l'administration ainsi que des complications chirurgicales (perforation intestinale et péritonite) avec pose d'une sonde jéjunale au jour 4. Ce patient a développé une crise d'hyperammoniémie au jour 6 et est ensuite décédé d'une septicémie due à une péritonite non liée au médicament. Deux patients ont présenté, au jour 7, des taux d'ammoniaque de 150 µmol/l et 11 µmol/l respectivement, sans signes ou de symptômes d'hyperammoniémie. Trois patients ont présenté au total 7 crises d'hyperammoniémie définies comme étant la présence de signes et de symptômes correspondant à une hyperammoniémie (tels que vomissements fréquents, nausées, maux de tête, léthargie, irritabilité, combattivité et/ou somnolence) associés à un taux d'ammoniaque veineux élevé et nécessitant une

RCP en vigueur le 16 mai 2018 (Avis d'inscription de RAVICTI)	RCP en vigueur le 16 janvier 2019
	intervention médicale. Les crises d'hyperammoniémie étaient déclenchées par des vomissements, une infection de voies respiratoires supérieures, une gastro-entérite, une diminution de la prise de poids ou n'étaient associées à aucun événement déclencheur (3 événements). Un patient a présenté un taux d'ammoniaque veineux dépassant 100 µmol/l qui n'était pas associé à une crise d'hyperammoniémie. Les EI sont résumés à la rubrique 4.8.
<u>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</u>	<u>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</u>
	<u>Population pédiatrique</u> ... Le rapport PAA/PAGN maximal moyen chez les patients atteints d'UCD âgés de 0 à moins de 2 mois était plus élevé (moyenne : 1,65 ; fourchette comprise entre 0,14 et 7,07) que chez les patients âgés de 2 mois à moins de 2 ans (moyenne : 0,59 ; fourchette comprise entre 0,17 et 1,21). Aucune toxicité du PAA n'a été observée chez les sujets âgés < 2 ans.