

Indications AMM

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

AMM européenne

- **Carbaglu®** : 24/01/2003
- **Ucedane®** : 23/06/2017
- **Acide carglumique WAYMADE®** (procédure décentralisée) : 16/02/2018

Avis HAS/CT

- **Carbaglu®** : 02/07/2003

SMR : important. 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.

ASMR : Carbaglu® représente une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des déficits en NAGS.

- **Ucedane®** : 13/09/2017 (SMR important et ASMR V par rapport à Carbaglu®).
- **Acide carglumique WAYMADE®** : 13/06/2018 (SMR important et ASMR V par rapport à Carbaglu®).

Agrément aux collectivités

- **Carbaglu®** : 10/04/2002
- **Ucedane®** : 08/03/2018
- **Acide carglumique WAYMADE®** : 24/07/2018

Inscription liste en sus

- **Carbaglu®** : 10/05/2005
- **Ucedane®** : 08/03/2018
- **Acide carglumique WAYMADE®** : 09/10/2018

- Traitement de l'hyperammoniémie secondaire à une acidémie isovalérique

AMM européenne

- 27/05/2011(**Carbaglu®** uniquement)

Avis HAS/CT

- 08/01/2014

SMR important : traitement symptomatique et de première intention. Sur la base des données disponibles qui ne permettent pas d'évaluer la part réelle et effective de l'acide carglumique dans la diminution de l'hyperammoniémie dans le cadre de la prise en charge globale de l'hyperammoniémie secondaire à une acidémie organique, le **rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités ne peut être quantifié**. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse.

ASMR II importante : dans les acidémies organiques isovalérique ou méthylmalonique ou propionique, lors de la crise inaugurale puis lors des épisodes de décompensation avec hyperammoniémie, le traitement par acide carglumique doit être **mis en place le plus rapidement possible en 1ère intention, le plus souvent en association** à la prise en charge globale visant à normaliser rapidement et efficacement l'ammoniémie. **La CT** donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Agrément aux collectivités

- 10/04/2002

Inscription liste en sus

- 10/05/2005

Pertinence scientifique : L'extension d'indication repose sur une **étude observationnelle** multicentrique **rétrospective** ayant inclus **57** patients avec un diagnostic d'hyperammoniémie secondaire à une acidémie organique (68 épisodes de décompensation). La majorité des patients était des nouveau-nés (68,3%). Sous traitement par acide carglumique et alors qu'un traitement épurateur de l'ammoniaque (sodium benzoate ou sodium phénylbutyrate) a été administré au préalable ou en association au traitement par acide carglumique dans 21 épisodes (43,8%) :

- le délai médian pour atteindre l'objectif d'ammoniémie ($\leq 60 \mu\text{mol/l}$) a été de 36,5 heures après le début du traitement par l'acide carglumique et la moyenne de 58,7 heures,
- l'objectif thérapeutique a été atteint en 2 jours dans 73,8% des épisodes traités,
- les principaux signes cliniques de l'épisode de décompensation, à savoir hypotonie musculaire, léthargie, faible succion, vomissements, somnolence, troubles visuels, confusion ou désorientation ont régressé,
- **25 patients ont présenté au moins un événement indésirable**, 13 un événement indésirable sévère, 13 un événement indésirable **grave**, (coagulation intravasculaire disséminée (1), arrêt cardiaque (1), arrêt cardio-respiratoire (1), diarrhée (1), trouble hépatique (1), infection (1), toxicité médicamenteuse (2), augmentation des enzymes hépatiques (1), encéphalopathie (1), anurie (1), insuffisance respiratoire)
- **7 patients sont décédés**. Dans un cas, le décès suite à des troubles neurologiques et à un arrêt respiratoire a été imputé au traitement par acide carglumique.

Dionisi-Vici C. et al, 2006 ; Chapman KA et al, 2012 ; Haberle J 2011 ; Daniotti M et al, 2011 ; Grunert SC et al, 2013 ; Vara R et al, 2011 ; Jones SA et al, 2007 ; Gosen LV 2008 ; Tuchman M et al, 2008 ; Land MH et al, 2006 ; Ogier de Boulny H et al, 2012 ; Sutton VR et al, 2012.

- Traitement de l'hyperammoniémie secondaire à une acidémie méthylmalonique (AMM)

AMM européenne ■ 27/05/2011 (Carbaglu® uniquement)

Avis HAS/CT ■ 08/01/2014

SMR important : traitement symptomatique et de première intention. Sur la base des données disponibles qui ne permettent pas d'évaluer la part réelle et effective de l'acide carglumique dans la diminution de l'hyperammoniémie dans le cadre de la prise en charge globale de l'hyperammoniémie secondaire à une acidémie organique, le **rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités ne peut être quantifié**. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse

ASMR II importante : dans les acidémies organiques isovalérique ou méthylmalonique ou propionique, lors de la crise inaugurale puis lors des épisodes de décompensation avec hyperammoniémie, le traitement par acide carglumique doit être **mis en place le plus rapidement possible en 1ère intention, le plus souvent en association** à la prise en charge globale visant à normaliser rapidement et efficacement l'ammoniémie.

La CT donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Agrément aux collectivités ■ 10/04/2002

Inscription liste en sus ■ 10/05/2005

► L'extension d'indication repose sur une **étude observationnelle** multicentrique **rétrospective** ayant inclus **57** patients avec un diagnostic d'hyperammoniémie secondaire à une acidémie organique (68 épisodes de décompensation). La majorité des patients était des nouveau-nés (68,3%). Sous traitement par acide carglumique et alors qu'un traitement épurateur de l'ammoniaque (sodium benzoate ou sodium phénylbutyrate) a été administré au préalable ou en association au traitement par acide carglumique dans 21 épisodes (43,8%) :

- le délai médian pour atteindre l'objectif d'ammoniémie ($\leq 60 \mu\text{mol/l}$) a été de 36,5 heures après le début du traitement par l'acide carglumique et la moyenne de 58,7 heures,
- l'objectif thérapeutique a été atteint en 2 jours dans 73,8% des épisodes traités,
- les principaux signes cliniques de l'épisode de décompensation, à savoir hypotonie musculaire, léthargie, faible succion, vomissements, somnolence, troubles visuels, confusion ou désorientation ont régressé,
- **25 patients ont présenté au moins un événement indésirable**, 13 un événement indésirable sévère, 13 un événement indésirable **grave**, (coagulation intravasculaire disséminée (1), arrêt cardiaque (1), arrêt cardio-respiratoire (1), diarrhée (1), trouble hépatique (1), infection (1), toxicité médicamenteuse (2), augmentation des enzymes hépatiques (1), encéphalopathie (1), anurie (1), insuffisance respiratoire)
- **7 patients sont décédés**. Dans un cas, le décès suite à des troubles neurologiques et à un arrêt respiratoire a été imputé au traitement par acide carglumique.

► Filière Maladies rares G2M / [PNDS « Aciduries organiques : Acidémie Méthylmalonique et Acidémie Propionique »](#) (06/2020). Le Carbaglu® est utilisé dans le cas des AMM pour sa capacité à corriger l'hyperammoniémie des acidémies organiques, liée à un déficit secondaire du cycle de l'urée par l'inhibition de la N-acétylglutamate synthétase induite par le propionyl-CoA. Ce traitement permet de faire baisser l'ammoniémie en situation aiguë. Plusieurs patients en France ont un traitement par Carbaglu® au long cours prescrit pour des hyperammoniémies chroniques. A l'heure actuelle, bien que son utilisation soit logique, il n'existe pas de preuve clinique du bénéfice de l'utilisation au long cours de cette thérapie dans les AMM, mais des protocoles sont en cours.

Dionisi-Vici C. et al, 2006 ; Chapman KA et al, 2012 ; Haberle J 2011 ; Daniotti M et al, 2011 ; Grunert SC et al, 2013 ; Vara R et al, 2011 ; Jones SA et al, 2007 ; Gosen LV 2008 ; Tuchman M et al, 2008 ; Land MH et al, 2006 ; Ogier de Boulny H et al, 2012 ; Sutton VR et al, 2012.

- Traitement de l'hyperammoniémie secondaire à une acidémie propionique (AP)

AMM européenne ■ 27/05/2011(Carbaglu® uniquement)

Avis HAS/CT ■ 08/01/2014

SMR important : traitement symptomatique et de première intention. Sur la base des données disponibles qui ne permettent pas d'évaluer la part réelle et effective de l'acide carglumique dans la diminution de l'hyperammoniémie dans le cadre de la prise en charge globale de l'hyperammoniémie secondaire à une acidémie organique, le **rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités ne peut être quantifié**. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse.

ASMR II importante : dans les acidémies organiques isovalérique ou méthylmalonique ou propionique, lors de la crise inaugurale puis lors des épisodes de décompensation avec hyperammoniémie, le traitement par acide carglumique doit être **mis en place le plus rapidement possible en 1ère intention, le plus souvent en association** à la prise en charge globale visant à normaliser rapidement et efficacement l'ammoniémie.

La CT donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Agrément aux collectivités ■ 10/04/2002

Inscription liste en sus ■ 10/05/2005

► L'extension d'indication repose sur une **étude observationnelle** multicentrique **rétrospective** ayant inclus **57** patients avec un diagnostic d'hyperammoniémie secondaire à une acidémie organique (68 épisodes de décompensation). La majorité des patients était des nouveau-nés (68,3%). Sous traitement par acide carglumique et alors qu'un traitement épurateur de l'ammoniaque (sodium benzoate ou sodium phénylbutyrate) a été administré au préalable ou en association au traitement par acide carglumique dans 21 épisodes (43,8%) :

- le délai médian pour atteindre l'objectif d'ammoniémie ($\leq 60 \mu\text{mol/l}$) a été de 36,5 heures après le début du traitement par l'acide carglumique et la moyenne de 58,7 heures,

- l'objectif thérapeutique a été atteint en 2 jours dans 73,8% des épisodes traités,

- les principaux signes cliniques de l'épisode de décompensation, à savoir hypotonie musculaire, léthargie, faible succion, vomissements, somnolence, troubles visuels, confusion ou désorientation ont régressé,

- **25 patients ont présenté au moins un événement indésirable**, 13 un événement indésirable sévère, 13 un événement indésirable **grave**, (coagulation intravasculaire disséminée (1), arrêt cardiaque (1), arrêt cardio-respiratoire (1), diarrhée (1), trouble hépatique (1), infection (1), toxicité médicamenteuse (2), augmentation des enzymes hépatiques (1), encéphalopathie (1), anurie (1), insuffisance respiratoire)

- **7 patients sont décédés**. Dans un cas, le décès suite à des troubles neurologiques et à un arrêt respiratoire a été imputé au traitement par acide carglumique.

► Filière Maladies rares G2M / [PNDS « Aciduries organiques : Acidémie Méthylmalonique et Acidémie Propionique »](#) (06/2020). Le Carbaglu® est utilisé dans le cas des AP pour sa capacité à corriger l'hyperammoniémie des acidémies organiques, liée à un déficit secondaire du cycle de l'urée par l'inhibition de la N-acétylglutamate synthétase induite par le propionyl-CoA. Ce traitement permet de faire baisser l'ammoniémie en situation aiguë. Plusieurs patients en France ont un traitement par Carbaglu® au long cours

prescrit pour des hyperammoniémies chroniques. A l'heure actuelle, bien que son utilisation soit logique, il n'existe pas de preuve clinique du bénéfice de l'utilisation au long cours de cette thérapie dans les AP, mais des protocoles sont en cours.

Dionisi-Vici C. et al, 2006 ; Chapman KA et al, 2012 ; Haberle J 2011 ; Daniotti M et al, 2011 ; Grunert SC et al, 2013 ; Vara R et al, 2011 ; Jones SA et al, 2007 ; Gosen LV 2008 ; Tuchman M et al, 2008 ; Land MH et al, 2006 ; Ogier de Boulny H et al, 2012 ; Sutton VR et al, 2012.

Références

Retrait de la désignation « Médicament orphelin » : 3 octobre 2013.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006259.pdf

- Dionisi-Vici C. et al. « Classical » organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria : long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29 :383-389.
- Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012;105(1):16-25.
- Haberle J. The management of hyperammonaemia. *Eur J Pediatr.* 2011;170:21-34.
- Daniotti M, la Marca G, Fiorini P, Filippi L. New development in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. *Int J Gen Med.* 2011;4:21-8.
- Grunert SC, Mullerleile S, De Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:6-14.
- Vara R, Turner C, Mundy H, Heaton ND, Rela M, Mieli-Vergani G, et al. Liver transplantation for propionic acidemia in children. *Liver Transpl.* 2011;17:661-7. [[Links](#)]
- Jones SA, Walter JH. Diagnosis and treatment of severe metabolic acidosis. *Paediatr Child Health.* 2007;17(7):260-5.
- Gosen LV. Organic acidemias: a methylmalonic and propionic acidemia. *J Pediatr Nurs.* 2008;23(3):225-33.
- Tuchman M, Caldovic L, Daikhin Y, Horyn O, Nissim I, Nissim I, et al. N-carbamylglutamate markedly enhances ureagenesis in N-acetylglutamate deficiency and propionic acidemia as measured by isotopic incorporation and blood biomarkers. *Pediatr Res.* 2008;64(2):213-7.
- Land MH, Roberts RL. Neutropenia and hypo-gammaglobulinemia in propionic acidemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2006(Suppl 1);117(2):S172.
- Ogier de Boulny H, Dionisi-Vici C, Wendel U. Branched-chain organic acidurias/acidemias. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds). *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*, 5th edn. Springer, Heidelberg; 2012. p. 277-96.
- Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012;105:26-33.