

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 décembre 2015

*sapropterine***KUVAN 100 mg, comprimé pour solution buvable**

Flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 390 462 4 2)

Flacon de 120 comprimés (CIP : 34009 390 463 0 3)

Laboratoire MERCK SERONO

Code ATC	A16AX07 (médicaments des voies digestives et du métabolisme)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Kuvan est indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les enfants de moins de 4 ans atteints de phénylcétonurie (PCU), qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement.

SMR	Important
ASMR	L'intégration des patients de moins de 4 ans dans le libellé d'AMM de KUVAN n'est pas de nature à modifier la précédente appréciation de la Commission, à savoir que KUVAN apporte une Amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge de l'hyperphénylalaninémie chez les patients atteints de phénylcétonurie et identifiés comme répondeur à ce médicament.
Place dans la stratégie thérapeutique	La saproptérine représentait un traitement de première intention dans son indication précédemment limitée aux enfants de plus de 4 ans, elle représente désormais un traitement de première intention quel que soit l'âge des patients identifiés comme répondeurs.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 02/12/2008 (procédure centralisée) ; Extension d'indication : 20/06/2015.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Médicament orphelin.
Classification 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 A16AX Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme A16AX07 saproptérine

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription aux seules collectivités de la spécialité KUVAN (saproptérine) dans l'extension d'indication : « traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les adultes et chez les enfants de tous âges atteints de phénylcétonurie (PCU), qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement ».

La saproptérine dans cette indication a déjà été évaluée par la Commission (cf avis du 4 février 2009). Son AMM ne prenait pas en compte les enfants de 0 à 4 ans puisque non étudiés dans les essais cliniques. Dans cet avis, la Commission a attribué un SMR important et une ASMR modérée (III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la phénylcétonurie (cf. paragraphe 08).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Kuvan est indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les adultes et chez les enfants de tous âges atteints de phénylcétonurie (PCU), qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement.

Kuvan est également indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les adultes et chez les enfants quel que soit leur âge, atteints du déficit en tétrahydrobioptérine (BH4), qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement. »

04 POSOLOGIE

« Kuvan est disponible en comprimés de 100 mg. La dose quotidienne calculée à partir du poids corporel doit être arrondie au multiple de 100 le plus proche. Par exemple, une dose calculée de 401 à 450 mg doit être arrondie à 400 mg, ce qui correspond à 4 comprimés. Une dose calculée de 451 à 499 mg doit être arrondie à 500 mg, ce qui correspond à 5 comprimés.

La dose initiale de Kuvan chez l'adulte et l'enfant atteints de PCU est de 10 mg/kg de poids corporel, une fois par jour. La dose est ajustée, habituellement entre 5 et 20 mg/kg/jour, pour atteindre et maintenir les taux sanguins requis de phénylalanine tels que définis par le médecin. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1 2}

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie métabolique héréditaire provoquant une accumulation de phénylalanine dans l'organisme, particulièrement toxique pour le système nerveux pendant le développement de l'enfant. En l'absence de traitement dès les premières semaines de vies, la maladie peut être responsable de troubles neurocognitifs graves. On distingue 3 formes de la maladie selon l'importance de la phénylalaninémie : la PCU typique ($>1\ 200\ \mu\text{mol/L}$), la PCU atypique ($600 - 1\ 200\ \mu\text{mol/L}$) et l'hyperphénylalaninémie modérée permanente ($< 600\ \mu\text{mol/L}$).

En pratique, seules les formes typiques et atypiques nécessitent une prise en charge thérapeutique. Celle-ci repose essentiellement sur la mise en place d'un régime pauvre en phénylalanine (parfois associé à la prise de substituts protidiques sans phénylalanine) afin de maintenir une phénylalaninémie entre 120 et 300 $\mu\text{mol/L}$ permettant le développement normal de l'enfant. A partir de 10 ans, le contrôle métabolique est progressivement moins strict, l'objectif étant d'obtenir une phénylalaninémie maximale à l'âge adulte de 1 200 $\mu\text{mol/L}$. Chez les patients âgés d'au moins 4 ans répondeurs à un test de charge en tétrahydrobioptérine (BH4)³ un traitement par KUVAN (saproptérine) peut être instauré avec pour but de rendre le régime moins contraignant, voire, dans certains cas, de ne pas y avoir recours. Le nombre de patients répondeurs à ce type de traitement est en pratique très restreint.

En France et dans de nombreux pays, grâce au dépistage néonatal systématique permettant la mise en place rapide d'un régime, il est rare d'observer des manifestations cliniques chez les patients atteints de phénylcétonurie. Le besoin thérapeutique est donc couvert. Cependant, disposer d'un médicament utilisable dès la naissance permettant un régime moins strict chez l'ensemble des patients atteints de PCU permettrait d'améliorer leur qualité de vie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucune autre spécialité ne dispose d'une AMM dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie.

06.2 Autres technologies de santé

Un régime pauvre en phénylalanine associé à la prise de substituts protidiques sans phénylalanine est une alternative non médicamenteuse dans la prise en charge de cette pathologie.

► Conclusion

KUVAN n'a pas de comparateur cliniquement pertinent.

¹ La phénylcétonurie. Encyclopédie Orphanet Grand public. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Phenylcetonurie-FRfrPub611v01.pdf> page consultée le 18/11/2015.

² Haute Autorité de Santé. La phénylcétonurie protocole national de diagnostic et de soin, guide affection de longue durée. Mars 2010.

³ Diminution d'au moins 30% de la phénylalaninémie 24h après la charge en BH4.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	Oui	Celle de l'AMM
Allemagne		
Norvège		
Slovénie		
Pays-Bas		
Hongrie		
Roumanie		
Royaume-Uni	Non	Sans objet
Espagne	En cours d'évaluation dans cette extension d'indication	Sans objet
Slovaquie		
Portugal		
Italie		
Belgique		
Luxembourg		

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	04/02/2009 (inscription collectivités)
Indication	Kuvan est indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les adultes et chez les enfants âgés de plus de 4 ans atteints de phénylcétonurie (PCU), qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement. Kuvan est indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les adultes et chez les enfants de tous âges atteints de phénylcétonurie (PCU), qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement.
SMR	Important
ASMR	KUVAN apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'hyperphénylalaninémie chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 4 ans et plus, atteints de phénylcétonurie, chez l'adulte et chez l'enfant atteints de déficit en tétrahydrobioptérine (BH4) qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

A l'appui de cette demande, le laboratoire a versé au dossier :

- une étude de phase III comparative versus régime pauvre en phénylalanine seul (SPARK) ;
- une étude de phase III non comparative toujours en cours, dont seuls les résultats partiels à 6 mois sont disponibles (PKU-015).

Ces études ont été réalisées à la demande de l'EMA à l'obtention de l'AMM initiale en vue d'étendre l'indication aux enfants de moins de 4 ans qui n'avaient pas été évalués.

9.1.1 Etude de phase III comparative versus régime pauvre en phénylalanine seul (SPARK)

9.1.1.1 Méthodologie

	Etude SPARK (non publiée)
Objectifs principaux de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer l'efficacité à 26 semaines de la saproptérine associé à un régime pauvre en phénylalanine versus un régime pauvre en phénylalanine seul en termes de tolérance à la phénylalanine chez des patients âgés de moins de 4 ans atteints de PCU et identifiés comme répondeur à ce type de traitement. - Evaluer la tolérance de la saproptérine à 26 semaines chez des patients âgés de moins de 4 ans atteints de PCU et identifiés comme répondeur à ce type de traitement. - Analyser les taux sanguins de BH4.
Méthode	Etude comparative versus régime pauvre en phénylalanine seul, randomisée, en ouvert.
Population étudiée	Patients âgés de moins de 4 ans atteints de phénylcétonurie identifiés comme répondeurs à ce type de traitement (après test de charge en BH4).
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - PCU confirmée avec au moins 2 mesures de phénylalaninémie $\geq 400 \mu\text{mol/l}$; - répondeur à un test de charge en BH4⁴ ; - régime pauvre en phénylalanine et tolérance en phénylalanine définis (pendant la phase de sélection) ; - bonne observance du régime pauvre en phénylalanine et phénylalaninémie maintenue dans la cible ([120 ; 360 $\mu\text{mol/L}$]) pendant au moins 4 mois avant la phase de screening (évalué par l'investigateur).
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - déficience en BH4 ; - traitement par KUVAN, BIOPTEN (nom de spécialité aux USA) ou autre préparation non enregistrée à base de BH4 pendant les 30 jours précédant l'inclusion ; - pathologie maligne, épilepsie, diabète, maladie congénitale cardiaque sévère, insuffisance rénale ou hépatique, antécédent de transplantation ; - traitement concomitant par lévodopa, méthotrexate, triméthoprime, ou autre inhibiteur de la dihydrofolate réductase et ainsi que par tout médicament connu pour modifier le métabolisme ou l'action de l'oxyde nitrique.
Groupes de traitement	<p>Les patients ont été randomisés en 2 groupes pour recevoir pendant 26 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - soit de la saproptérine (dose initiale de 10 mg/kg/jour augmentée après 4 semaines si nécessaire jusqu'à 20 mg/kg/jour) associée à un régime pauvre en phénylalanine ; - soit un régime pauvre en phénylalanine seul. <p>La randomisation a été stratifiée sur l'âge des patients (<12 mois, [12-24 [mois, [24-48[mois).</p>
Déroulement de l'étude	<p>Cette étude s'est déroulée en 3 phases :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) une phase de sélection effectuée 42 jours maximum avant la randomisation (vérification des critères d'inclusion et détermination de la quantité de phénylalanine maximale du régime) ; 2) une phase de randomisation de 26 semaines ; 3) une phase d'extension à 3 ans où tous les patients ont reçu de la saproptérine à une dose maximale de 20 mg/kg/jour en association à un régime pauvre en phénylalanine (<i>résultats de la phase d'extension prévus pour 2017</i>).
Critère de jugement principal	<p>Différence de tolérance à la phénylalanine entre les deux groupes. La tolérance à la phénylalanine a été définie comme la quantité de phénylalanine ingérée quotidiennement tout en maintenant phénylalaninémie moyenne entre 120 et 360 $\mu\text{mol/L}$. En pratique, la définition de la tolérance en phénylalanine a été basée sur la quantité de phénylalanine prescrite dans le régime.</p> <p>En raison de la forte variabilité de la phénylalaninémie, une analyse complémentaire basée sur la quantité moyenne de phénylalanine ingérée sur 3 jours telle que rapportée par le patient ou sa famille a également été réalisée.</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - évaluer les taux sanguins en phénylalanine à 26 semaines ; - évaluer la tolérance en phénylalanine à 26 semaines par rapport aux valeurs d'inclusion ; - évaluer les fonctions et le développement neurologique à 26 semaines des patients du groupe saproptérine par rapport à ceux du groupe de référence ; - évaluer les effets de la saproptérine sur la croissance à 26 semaines et à 3 ans.

⁴ Un patient a été considéré comme répondeur si : la dose de BH4 a été de 20 mg/kg/jour, la durée du test a été d'au moins 24h et que la diminution du taux sanguin en phénylalanine a été d'au moins 30%.

Calcul du nombre de sujets nécessaires	Partant de l'hypothèse qu'à la fin de la semaine 26, la tolérance à la phénylalanine dans le groupe saproptérine serait améliorée de 75% par rapport au groupe de référence, l'inclusion de 23 patients par groupe était nécessaire pour tester l'hypothèse nulle avec une puissance de 80%.
Analyse statistique	Le critère principal a été évalué à partir d'une analyse de covariance par mesures répétées (ANCOVA). L'analyse des critères d'efficacité a été effectuée sur la population ITT.

9.1.1.2 Résultats

► Populations étudiées

Sur les 109 patients entrés dans la phase de sélection, 56 ont été randomisés en deux groupes : 27 dans le groupe saproptérine et 29 dans le groupe de référence. Le nombre d'arrêt prématuré de traitement a été similaire entre les deux groupes (n=2 dans le groupe saproptérine et n=3 dans le groupe de référence), cf. tableau 1 pour détails.

Tableau 1 : populations étudiées

	Groupe saproptérine	Groupe de référence
Population randomisée, n	27	29
Population ITT, n	27	27*
Population <i>per protocole</i> , n	23	19
Arrêts prématurés de traitements, n	2	3
Retrait de consentement, n	1	2
Violation du protocole, n	1	1

* retrait du consentement après la randomisation et avant la première évaluation.

La majorité des patients étaient atteints d'une PCU typique (21,4%) ou atypique (46,4%), les 32,1% restant ayant une hyperphénylalaninémie modérée permanente qui selon les recommandations, ne nécessite qu'une simple surveillance.

Les patients randomisés étaient en moyenne âgés de 21,2 mois (+/- 23,1). Le diagnostic de PCU avaient été fait en moyenne à l'âge de 27,2 jours (+/- 79,8) dans le groupe saproptérine et de 32,6 jours (+/- 72,2) dans le groupe de référence. Au diagnostic la phénylalaninémie moyenne était légèrement plus élevée dans le groupe de référence que dans le groupe saproptérine (780 +/- 48 µmol/l versus 880 +/- 597 µmol/l). Les caractéristiques en termes de poids et de taille des patients ont été comparables entre les deux groupes.

► Critère principal de jugement : différence de tolérance à la phénylalanine

A la fin de la semaine 26, la tolérance moyenne ajustée à la phénylalanine a été significativement plus élevée dans le groupe saproptérine (80,6 mg/kg/jour) que dans le groupe de référence (50,1 mg/kg/jour), soit une différence absolue de 30,5 mg/kg/jour (IC 95% = [18,7 ; 42,3]). Selon le laboratoire, cette différence correspondrait à environ 200 ml de lait pour un enfant de 11 kg.

Ce résultat est concordant avec ceux issus de l'analyse dans la population PP et de l'analyse complémentaire (quantité moyenne de phénylalanine ingérée sur 3 jours), confortant ainsi la portée des conclusions sur ce critère, cf. tableau 2 pour l'ensemble des résultats.

Tableau 2 : différence de tolérance à la phénylalanine à S26

	Groupe saproptérine N=27	Groupe de référence N=27	Différence [IC 95%]
Population ITT, mg/kg/jour	80,6	50,1	30,5 [18,7 ; 42,3]
Population PP, mg/kg/jour	83,2	46,8	36,4 [25,4 ; 47,4]
Analyse complémentaire	75,7	42,0	33,7 [21,4 ; 45,9]

► Critères secondaires de jugement

Evolution de la phénylalaninémie

Dans le groupe saproptérine, la phénylalaninémie a en moyenne diminué de 10,1 µmol/L entre la randomisation et la fin de la semaine 26. A l'inverse, dans le groupe de référence, celle-ci a en

moyenne augmenté de 23,1 µmol/L. La différence entre les deux groupes (33,2 µmol/L) n'est toutefois pas significative (IC 95 % = [-94,8 ; 28,4]).

Tolérance à la phénylalanine à 26 semaines par rapport aux valeurs d'inclusion

La tolérance à la phénylalanine entre la randomisation et la semaine 26 a été significativement améliorée dans le groupe saproptérine (+36,9 mg/kg/jour IC 95 % = [26,1 ; 47,7]) et dans le groupe de référence (+13,1 mg/kg/jour IC 95 % = [5,4 ; 20,9]). La différence d'évolution entre les deux groupes n'a pas été étudiée.

Autres critères secondaires

La taille, l'IMC, le poids, et la circonférence crânienne sont restés stables chez l'ensemble des patients de l'étude.

La majorité des patients ont eu un développement neurologique normal pendant l'étude. Aucune différence sur ces paramètres n'a été retrouvée entre les deux groupes de traitements.

Aucune donnée utilisant l'échelle WPPSI-III⁵, pourtant prévu au protocole, n'est à ce jour disponible.

9.1.2 Etude de phase III non comparative (PKU-015)

9.1.2.1 Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III non comparative réalisée chez des enfants de moins de 7 ans, se déroulant en deux étapes :

- 1) la première phase (terminée) a eu pour objectif de sélectionner sur 4 semaines les patients répondeurs au traitement par saproptérine ;
- 2) les patients répondeurs, ayant un score d'au moins 80 sur l'échelle du développement de Bayley pouvaient rentrer dans la phase 2 de l'étude (en cours) dont l'objectif est d'évaluer à long terme les fonctions neurocognitives de ces patients.

A la demande de la FDA, deux sous-études ont été parallèlement mises en place :

- la 1^{ère} sous-étude a eu pour objectif d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques sur 4 semaines chez l'ensemble des patients inclus dans la phase 1 ;
- la 2nd sous-étude a eu pour objectif principal d'évaluer la tolérance à 6 mois et pour objectifs secondaires d'évaluer l'efficacité à 6 mois (en termes de contrôle de la phénylalaninémie dans l'intervalle [120-240 µmol/l]) et de fournir des données sur les fonctions neurocognitives des patients âgés de 0 à 2 ans.

Seuls les résultats de ces sous-études sont disponibles à ce jour. Les résultats inhérents aux critères secondaires d'efficacité de la seconde sous étude sont détaillés ci-dessous.

9.1.2.2 Résultats

Un total de 65 patients âgés de moins de 7 ans a été inclus dans cette sous-étude, parmi lesquels 63 ont été considérés comme évaluable (2 arrêts prématurés pour effet indésirable non grave). Environ 69% des patients (n=45) étaient âgés de moins de 4 ans (population évaluée dans cet avis). La dose initiale en saproptérine a été de 20 mg/kg/jour pour tous les patients.

► Tolérance en phénylalanine

Durant cette sous-étude, la quantité de phénylalanine moyenne prescrite a augmenté passant de 346 mg/jour à l'inclusion à 574,8 mg/jour à 6 mois. Ces augmentations sont majoritairement (73,8%) survenue en raison d'une phénylalaninémie inférieure aux valeurs cibles (< 120 µmol/l).

⁵ Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

► Concentration sanguine en phénylalanine

La phénylalaninémie moyenne a diminué dès la 1^{ère} semaine de traitement par saproptérine passant de 333,9 µmol/l à l'inclusion à 142,7 µmol/l à la fin de la première semaine. Cette diminution a été maintenue : à la fin de l'étude 69% des patients avaient une phénylalaninémie < 240 µmol/l (cible de cette sous-étude) et 84% des patients avaient une phénylalaninémie < 360 µmol/l.

► Fonctions neurocognitives

A l'inclusion tous les patients avaient un score > 80 sur l'échelle du développement de Bayley (correspondant à un développement normal). Ces scores sont restés stables durant les 6 mois de cette sous-étude.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études

9.2.1.1 Etude de phase III comparative versus régime pauvre en phénylalanine seul (SPARK)

Tous les patients de cette étude ont eu au moins 1 événement indésirable (EI). Un EI grave est survenu dans le groupe de référence contre 3 dans le groupe saproptérine, aucun n'a été considéré par l'investigateur comme lié au traitement. Aucun EI conduisant à l'arrêt du traitement n'a été observé pendant l'étude.

Les EI les plus fréquents (>10% du nombre d'EI totaux observés) ont été les suivants : rhinopharyngite (10,6% dans le groupe saproptérine versus 9,7% dans le groupe de référence), fièvre (11,3% versus 13,3%), toux (10,3% versus 9,0%) et diminution du taux d'acide aminé (13,8% versus 7,9%).

9.2.1.2 Sous-étude de tolérance/efficacité à 6 mois (issu de l'étude non comparative PKU-015)

Environ 97% des patients ont eu au moins 1 EI, dont 2 ont conduit à l'arrêt prématuré du traitement. Aucun EI grave n'est survenu pendant cette étude.

Les EI les plus fréquents (>10% du nombre d'EI totaux observés) ont été les suivants : vomissements (38,5%), fièvre (36,9%), rhinorrhée (32,3%), diarrhées (30,8%), rhinopharyngite (29,2%), infection des voies aériennes supérieures (24,6%), toux (24,6%) et infections de l'oreille (12,3%).

9.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP, les événements indésirables observés sous KUVAN sont les suivants : céphalées, rhinorrhée, hypophénylalaninémie, douleur pharyngolaryngée, congestion nasale, toux, diarrhées, vomissements, douleur abdominale, réactions d'hypersensibilité et éruptions cutanées.

09.3 Résumé & discussion

La saproptérine dans le traitement de la phénylcétonurie chez les patients répondeurs à ce type de traitement a déjà été évaluée par la Commission en 2009 (cf. paragraphe 08). Son indication excluait alors les patients de 0 à 4 ans puisque non étudiés dans les essais cliniques. Dans le cadre de son engagement post-AMM avec l'EMA, le laboratoire a depuis réalisé des essais cliniques dans cette population ayant abouti à l'extension d'indication de la saproptérine à l'ensemble des patients atteints de phénylcétonurie répondeurs à ce type de traitement.

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la saproptérine chez les enfants de moins de 4 ans atteints de phénylcétonurie répondeurs à ce type de médicament repose principalement sur une

étude randomisée, ayant comparé en ouvert le traitement par saproptérine en association à un régime pauvre en phénylalanine à un régime pauvre en phénylalanine seul. Sur les 56 patients randomisés, la majorité étaient atteints d'une phénylcétonurie typique ou atypique (68%), cependant 32% avaient une hyperphénylalaninémie modérée permanente qui selon les recommandations ne nécessite qu'une simple surveillance^{1 2}. Le critère de jugement principal était la différence entre les deux groupes à 26 semaines de tolérance à la phénylalanine définie comme la quantité de phénylalanine quotidienne prescrite dans le cadre du régime. La supériorité de la saproptérine sur un régime pauvre en phénylalanine seul a été démontrée sur le critère de jugement principal : la tolérance moyenne ajustée à la phénylalanine a été significativement plus élevée dans le groupe saproptérine (80,6 mg/kg/jour) que dans le groupe contrôle (50,1 mg/kg/jour), soit une différence absolue de 30,5 mg/kg/jour (IC 95% = [18,7 ; 42,3]). La pertinence de cette différence en termes d'assouplissement du régime est discutable, selon le laboratoire cela correspondrait à environ 200 ml de lait pour un enfant de 11 kg.

La supériorité de la saproptérine versus régime pauvre en phénylalanine seul n'a pas été démontrée sur des critères secondaires tel que l'évolution de la phénylalaninémie ou encore la tolérance à la phénylalanine à 26 semaines par rapport aux valeurs d'inclusion. Les caractéristiques liées à la croissance et au développement neurocognitif étaient normales chez les patients de l'étude et donc non différentes entre les deux groupes.

Le profil de tolérance de la saproptérine chez les enfants de moins de 4 ans semble être similaire à celui de la saproptérine chez les adultes et enfants de plus de 4 ans. Les événements indésirables pouvant être observés pendant un traitement par saproptérine sont les suivants : céphalées, rhinorrhée, hypophénylalaninémie, douleur pharyngolaryngée, congestion nasale, toux, diarrhées, vomissements, douleur abdominale, réactions d'hypersensibilité et éruptions cutanées.

Au vu des données disponibles, il est difficile d'apprécier pleinement la pertinence de l'ajout de la saproptérine au régime pauvre en phénylalanine en termes d'assouplissement du régime et de qualité de vie. Les manifestations cliniques étant exceptionnelles, un bénéfice sur les fonctions neurocognitives n'est pas attendu. Les données issues de l'étude PKU-015 notamment seront nécessaires pour déterminer l'intérêt clinique de ce traitement ainsi que son profil de tolérance à long terme dans cette population. Malgré ces réserves, la saproptérine est déjà utilisée et recommandée dès la naissance^{1 2} depuis l'obtention de l'AMM initiale avec pour objectif la mise en place d'un régime moins contraignant, voire son absence. Par ailleurs, les données cliniques chez l'enfant de plus de 4 ans déjà évaluées par la Commission (*cf.* avis du 04/02/2009) sont sensiblement similaires à celles présentées dans cet avis.

09.4 Programme d'études

En plus de la phase d'extension de l'étude SPARK et de l'étude PKU-015, deux études sont également en cours :

- une étude de phase IV non comparative analysant les caractéristiques chez des patients avec une hyperphénylalaninémie atteints de phénylcétonurie et traités par KUVAN (étude KOGNITO, résultats attendus fin 2022) ;
- un registre dont l'objectif est de recueillir des données de tolérance à long terme des patients traités par KUVAN âgés de 4 ans et plus (registre KAMPER, résultats attendus fin 2024). Un amendement au protocole pour inclure des patients de tout âge est prévu Q4 2015.

L'objectif de la prise en charge des patients atteints de phénylcétonurie est d'obtenir une phénylalaninémie acceptable via la mise en place d'un régime pauvre en phénylalanine. Le contrôle métabolique doit être particulièrement strict pendant les 10 premières années de vie pour éviter des atteintes neurocognitives. Le régime pourra être assoupli progressivement pour être presque normal à l'âge adulte mais devra être repris pendant la grossesse afin d'éviter une embryofœtopathie phénylcétonurique. Chez les patients répondant positivement à un test de charge en BH4, la saproptérine permet d'augmenter la tolérance en phénylalanine aboutissant à un régime moins strict et donc une meilleure acceptation de la maladie. La saproptérine représentait un traitement de première intention dans son indication précédemment limitée aux enfants de plus de 4 ans, elle représente désormais un traitement de première intention quel que soit l'âge des patients identifiés comme répondeurs.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ La phénylcétonurie est une maladie métabolique héréditaire caractérisée par un retard mental et des troubles neurologiques graves en l'absence de traitement dès les premières semaines de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

▶ Intérêt de santé publique :

L'hyperphénylalaninémie en cas de phénylcétonurie chez l'enfant de moins de 4 ans est une maladie rare grave qui représente un poids sur la santé publique faible compte tenu des faibles effectifs de patients concernés. L'amélioration de la prise en charge des maladies rares étant une des priorités identifiées (Plan Maladies Rares notamment), l'amélioration de la prise en charge de cette affection et le développement de thérapeutiques spécifiques constituent un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, l'impact attendu de la spécialité KUVAN, en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie est difficilement quantifiable. Les données sur le devenir des plus jeunes enfants sont parcellaires et portent sur de trop faibles effectifs pour que l'on puisse quantifier l'impact de KUVAN en termes de morbi-mortalité à moyen et long termes.

Il n'est pas attendu d'impact de KUVAN sur l'organisation des soins, cette spécialité étant déjà recommandée chez les plus jeunes enfants.

La réponse au besoin de santé publique identifié apportée par la spécialité KUVAN n'est à ce jour que partielle, permettant un allègement du régime alimentaire. En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KUVAN est important dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les enfants de moins de 4 ans atteints de phénylcétonurie, qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les enfants de moins de 4 ans atteints de phénylcétonurie, qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement » et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

L'intégration des patients de moins de 4 ans dans le libellé d'AMM de KUVAN n'est pas de nature à modifier la précédente appréciation de la Commission, à savoir que KUVAN apporte une Amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge de l'hyperphénylalaninémie chez les patients atteints de phénylcétonurie et identifiés comme répondeur à ce médicament.

011.3 Population cible

La population cible de KUVAN dans cette extension d'indication est celle des enfants de moins de 4 ans nécessitant un traitement pour une hyperphénylalanémie secondaire à une phénylcétonurie identifiés comme répondeurs à ce type de traitement :

- l'incidence de la phénylcétonurie typique ou atypique en France, est d'environ un nouveau-né sur 17 000, correspondant à 50 nouveaux patients par an^{1 2 6}. D'après les données de l'assurance maladie, la prévalence de la phénylcétonurie était de 800 patients en 2005⁷ ;
- un patient est éligible à un traitement par KUVAN s'il est répondeur à un test de charge en BH4, dans les essais cliniques environ 25 à 50% des patients ont été considérés comme répondeur soit entre 200 et 400 patients ;
- selon les données INSEE, environ 5% de la population est âgée de moins de 4 ans.

La population cible relevant de KUVAN dans cette extension d'indication (enfants de 0 à 4 ans) est donc de l'ordre de 10 à 20 patients. Sur avis d'expert, la proportion de patients susceptibles de tirer un bénéfice d'un traitement par KUVAN est en pratique plus proche de la borne inférieure de cet intervalle.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes de données

La Commission souhaite disposer des données mentionnées au 9.4 lorsque celles-ci seront disponibles.

⁶ Roussey M, Delmas D. Plus de 40 ans de dépistage néonatal en France : des données épidémiologiques majeures pour plusieurs maladies rares. Bull Epidémiol Hebd 2015; 15-16: 230-8.

⁷ Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques. 2007-2011. Ministère de la santé et des solidarités. Avril 2007