



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 février 2009

KUVAN 100 mg, comprimé pour solution buvable

Flacon de 30 comprimés (CIP : 390 462-4)

Flacon de 120 comprimés (CIP : 390 463-0)

Laboratoires MERCK LIPHA SANTE

dichlorhydrate de saproptérine

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Médicament orphelin

Code ATC : A16AX07

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 2 décembre 2008

Motif de la demande : inscription Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

dichlorhydrate de saproptérine¹

1.2. Indications

« KUVAN est indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 4 ans et plus 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 l'adulte et chez l'enfant atteints du déficit en tétrahydrobioptérine (BH4) qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement.»

Note : l'hyperphénylalaninémie (HPA), qui correspond à une élévation anormale des taux sanguins de phénylalanine, est habituellement due à des mutations récessives autosomiques des gènes codant la phénylalanine hydroxylase (dans le cas de la PCU) ou pour les enzymes impliquées dans la biosynthèse ou la régénération de la 6R-tétrahydrobioptérine (6R-BH4) (dans le cas du déficit en BH4).

L'objectif de l'administration de KUVAN chez les patients atteints de PCU, répondeurs à la BH4, est de renforcer l'activité de la phénylalanine hydroxylase defective et, par conséquent, d'augmenter ou de restaurer suffisamment le métabolisme oxydatif de la phénylalanine afin de réduire ou de maintenir les taux sanguins de phénylalanine, de prévenir ou de réduire l'accumulation de phénylalanine et d'accroître la tolérance aux apports alimentaires en phénylalanine.

Les Taux sanguins de phénylalanine recommandés chez les patients atteints de PCU ($\mu\text{mol/l}$)² sont en France:

Jeune enfant	Enfant	Adulte
0 - 10 ans : 120-300	10 - 18 ans : < 900	Plus de 18 ans : 1200-1500

1.3. Posologie

« Le traitement par KUVAN doit être initié et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement de la PCU et du déficit en BH4. KUVAN doit être administré lors d'un repas, en une seule prise quotidienne, à la même heure chaque jour, de préférence le matin.

Une gestion active des apports alimentaires en phénylalanine et en protéines totales pendant le traitement par KUVAN est nécessaire pour garantir un contrôle adéquat des taux sanguins de phénylalanine et un bon équilibre nutritionnel.

L'HPA due à une PCU ou à un déficit en BH4 étant une maladie chronique, une fois la réponse au traitement démontrée, KUVAN est prévu pour une utilisation à long terme. Cependant les données concernant l'utilisation à long terme de KUVAN sont limitées.

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

¹ le dichlorhydrate de saproptérine est une formulation synthétique de la saproptérine pouvant se substituer à la molécule endogène.

La saproptérine, ou tétrahydrobioptérine (BH4), est une molécule synthétisée par l'organisme. La tétrahydrobioptérine, est le cofacteur de l'hydroxylase des acides aminés aromatiques dont fait partie la phénylalanine hydroxylase, enzyme permettant la transformation de la phénylalanine en tyrosine.

² Abadie V, Berthelot J, Feillet F, et al. Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie. Arch Pediatr. 2005 ;12 :594-601

dose calculée de 451 à 499 mg doit être arrondie à 500 mg, ce qui correspond à 5 comprimés.

PCU

La dose initiale de KUVAN chez l'adulte et l'enfant atteints de PCU est de 10 mg/kg 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.

Déficit en BH4

La dose initiale de KUVAN chez l'adulte et l'enfant atteints de déficit en BH4 est de 2 à 5 mg/kg de poids corporel, une fois par jour. Les doses peuvent être ajustées jusqu'à 20 mg/kg/jour. Il peut être nécessaire de diviser la dose quotidienne totale en 2 ou 3 prises, réparties sur la journée, afin d'optimiser l'effet thérapeutique.

Détermination de la réponse :

Il est essentiel d'initier le traitement par KUVAN aussi tôt que possible afin d'éviter l'apparition de manifestations cliniques irréversibles, de troubles neurologiques chez l'enfant, ainsi que de déficits cognitifs et de troubles psychiatriques chez l'adulte, consécutifs à l'élévation prolongée des taux sanguins de phénylalanine.

La réponse au traitement est déterminée par la diminution du taux sanguin de phénylalanine après traitement par KUVAN. Les taux sanguins de phénylalanine doivent être contrôlés avant le début du traitement et après 1 semaine de traitement par KUVAN à la dose initiale recommandée. Si une réduction insatisfaisante des taux sanguins de phénylalanine est observée, la dose de KUVAN peut alors être augmentée hebdomadairement jusqu'à un maximum de 20 mg/kg/jour en poursuivant la surveillance hebdomadaire des taux sanguins de phénylalanine sur une période de 1 mois. Les apports alimentaires en phénylalanine doivent être maintenus à un niveau constant pendant cette période.

Une réponse satisfaisante est définie par une réduction $\geq 30\%$ des taux sanguins de phénylalanine ou l'atteinte des objectifs thérapeutiques concernant les taux sanguins de phénylalanine définis pour chaque patient par le médecin traitant. Les patients qui ne parviennent pas à atteindre ce niveau de réponse au cours de la période test d'un mois doivent être considérés comme non-répondeurs et ne doivent pas recevoir de traitement par KUVAN.

Lorsque la réponse à KUVAN a été établie, la posologie peut être ajustée sur l'intervalle de 5 à 20 mg/kg/jour selon la réponse au traitement.

Il est recommandé de mesurer les taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine une à deux semaines après chaque ajustement posologique et de les surveiller ensuite fréquemment. Les patients traités par KUVAN doivent poursuivre un régime pauvre en phénylalanine et doivent subir des examens cliniques réguliers (tels qu'une surveillance des taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine, de l'apport alimentaire et du développement psychomoteur).

Mode d'administration :

Les comprimés doivent être administrés en une dose quotidienne unique lors d'un repas (pour améliorer l'absorption) et à la même heure chaque jour, de préférence le matin.

Les patients doivent être prévenus qu'il ne faut pas avaler la capsule de dessicant qui se trouve dans le flacon.

Le nombre de comprimés prescrit doit être placé dans un verre ou une tasse d'eau et doit être agité jusqu'à dissolution. La dissolution des comprimés peut prendre quelques minutes. Les comprimés peuvent être écrasés afin d'accélérer la dissolution. De petites particules peuvent être visibles dans la solution mais elles n'affecteront pas l'efficacité du médicament. La solution doit être prise dans les 15 à 20 minutes.

Pour les doses inférieures à 100 mg, un comprimé doit être dissous dans 100 ml d'eau et le volume de solution correspondant à la dose prescrite sera administré. Un dispositif de mesure précis gradué de façon appropriée devra être utilisé afin de s'assurer de l'administration du volume de solution adéquat.

Adulte

Le nombre de comprimés prescrit doit être placé dans un verre ou une tasse contenant 120 à 240 ml d'eau et agité jusqu'à dissolution.

Enfant

Le nombre de comprimés prescrit doit être placé dans un verre ou une tasse contenant au maximum 120 ml d'eau et agité jusqu'à dissolution.

Ajustements de posologie :

Le traitement par KUVAN peut diminuer les taux sanguins de phénylalanine en-deçà du niveau thérapeutique souhaité. Afin d'atteindre et de maintenir les taux sanguins de phénylalanine dans la fourchette thérapeutique souhaitée, un ajustement de la dose de saproptérine ou une modification des apports alimentaires en phénylalanine pourra être nécessaire.

Les taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine doivent être mesurés, particulièrement chez les enfants, une à deux semaines après chaque ajustement posologique et surveillés fréquemment ensuite, sous le contrôle du médecin traitant.

Si un contrôle inadéquat des taux sanguins de phénylalanine est observé pendant le traitement par KUVAN, l'observance du patient au traitement prescrit et au régime doit être vérifiée avant d'envisager un ajustement de la dose de KUVAN.

L'arrêt du traitement par KUVAN ne doit s'effectuer que sous la surveillance d'un médecin. Une surveillance plus fréquente est parfois nécessaire car les taux sanguins de phénylalanine peuvent augmenter. Une modification du régime alimentaire peut être nécessaire pour maintenir les taux sanguins de phénylalanine dans la fourchette thérapeutique souhaitée.

Groupes particuliers de patients :

KUVAN n'a pas été spécifiquement étudié chez les enfants de moins de 4 ans.

La sécurité et l'efficacité de KUVAN chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Il convient d'être prudent en cas de prescription chez le sujet âgé.

La sécurité et l'efficacité de KUVAN chez l'insuffisant rénal ou hépatique n'ont pas été établies. Il convient d'être prudent lors de la prescription chez ce type de patients.»

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

A	Système digestif et métabolisme
A16	Autres produits du système digestif et du métabolisme
A16A	Autres produits du système digestif et du métabolisme
A16AX	Médicaments divers du système digestif et du métabolisme
A16AX07	saproptérine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas de médicament comparable à KUVAN.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

KUVAN est la seule spécialité indiquée dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie.

L'alternative non médicamenteuse consiste en un régime contrôlé pauvre en phénylalanine associé à la prise de substituts protidiques sans phénylalanine.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique de la saproptérine (KUVAN) repose sur :

- 5 études cliniques dans le traitement de la phénylcétonurie (PCU)
 - l'étude PKU-001, de phase II, ouverte, dont l'objectif était d'identifier les patients répondeurs au traitement par KUVAN
 - l'étude PKU-003, de phase III, randomisée en double aveugle, versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de KUVAN sur la réduction des taux sanguins de phénylalanine après 6 semaines de traitement. Cette étude a inclus les patients de l'étude PKU-001 répondeurs au traitement par KUVAN. Cette étude a fait l'objet d'un suivi en ouvert d'une durée de 22 semaines (étude PKU-004)
 - l'étude PKU-006, de phase III, randomisée en double aveugle, versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à la phénylalanine chez des patients répondeurs au traitement par KUVAN
 - l'étude PKU-008, de phase III, ouverte, évaluant la tolérance à long terme (étude non achevée à l'heure actuelle)
- une étude clinique dans le traitement du déficit en BH4 évaluant l'efficacité et la tolérance de KUVAN (étude PKU-007, en cours).

Ne seront décrites dans ce document que les études comparatives permettant d'apprécier le bénéfice clinique apporté aux patients (c'est à dire les études PKU-003 et PKU-006).

Note : trois études post AMM ont été demandées par l'EMA :

- une étude chez l'enfant âgé de 0 à 4 ans, visant à évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de KUVAN dans cette tranche d'âge,
- une étude chez l'enfant dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité à long terme de KUVAN (un suivi de 7 ans est prévu) sur les fonctions neuro-cognitives et la croissance,
- un registre dont l'objectif est de recueillir des données chez les patients traités par KUVAN âgés de 4 ans ou plus. Il est prévu de recueillir des données chez le sujet âgé (sans limite supérieure d'âge), chez la femme enceinte, chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique ainsi que des données sur la croissance et le développement neuro-cognitif chez l'enfant.

3.1. Résultats d'efficacité

3.1.1. Dans la phénylcétonurie (PCU)

3.1.1.1. étude PKU-003³

Objectif : évaluer chez des patients atteints de PCU l'efficacité de KUVAN sur la réduction des taux sanguins de phénylalanine après 6 semaines de traitement et sa tolérance

Méthodologie : étude de phase III, randomisée, en double-aveugle, versus placebo, multicentrique.

Les patients inclus dans cette étude (n=89) avaient précédemment participé à l'étude PKU-001 dont l'objectif était d'identifier les patients répondeurs à un traitement par KUVAN.

La définition de la réponse au traitement était la suivante : un patient était considéré comme « répondeur » au traitement si la diminution du taux sanguin de phénylalanine était $\geq 30\%$ après 8 jours de traitement par une dose fixe de KUVAN.

Cette définition n'établit pas de corrélation avec la valeur absolue de phénylalanine plasmatique alors que c'est cette valeur qui est importante pour définir le bon équilibre de la prise en charge d'un patient ayant une PCU et de garantir un développement normal.

Présentation à titre informatif des résultats de l'étude PKU-001⁴

Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique ouverte ayant inclus 490 patients atteints de PCU (âge ≥ 8 ans, taux sanguins de phénylalanine $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ pour les patients inclus avant l'amendement 2 au protocole ou $\geq 450 \mu\text{mol/l}$ pour les patients inclus après l'amendement 2 au protocole). Les patients ont reçu un traitement par KUVAN à la posologie de 10 mg/kg/jour pendant 8 jours consécutifs et ont été suivis pendant 6 semaines. Ils devaient poursuivre leur régime habituel sans modification de l'apport en phénylalanine.

Le critère principal de jugement était la réponse au traitement définie par une diminution $\geq 30\%$ du taux sanguin de phénylalanine entre J1 et J8.

Quatre cent quatre vingt cinq patients ont eu une mesure du taux sanguin de phénylalanine à J1 et à J8 et, parmi eux, 96 (soit 20% des patients inclus, IC 95% [16%,23%]) ont eu une diminution du taux sanguin de phénylalanine $\geq 30\%$ à J8 et ont donc été qualifiés de répondeurs au traitement.

Critères d'inclusion :

- âge ≥ 8 ans
- avoir reçu au moins 7 des 8 doses prévues dans l'étude PKU-001
- être « répondeur » à KUVAN (cf étude PKU-001)
- avoir des taux sanguins de phénylalanine $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ pour les patients inclus avant l'amendement 2 au protocole (n=19) ou $\geq 450 \mu\text{mol/l}$ pour les patients inclus après l'amendement 2 au protocole (n= 70).

Remarque : la borne de 600 $\mu\text{mol/l}$ avait été choisie car il a été montré que les facultés intellectuelles des patients étaient améliorées quand les taux sanguins de phénylalanine étaient $\leq 600 \mu\text{mol/l}$ ⁵. Le seuil de 450 $\mu\text{mol/l}$ a finalement été retenu pour recruter le plus rapidement possible des patients correspondant à la population de l'étude.

Schéma d'administration :

³ Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al. Sapropterin Research Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. Lancet. 2007;370:504-10.

⁴ Burton BK et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. J Inher Metab Dis. 2007;30(5):700-7.

⁵ EMEA CHMP opinion (25/09/2008)

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit KUVAN à la posologie de 10 mg/kg/jour (n=42) soit un placebo (n=47) pendant 6 semaines.

Les patients ne suivaient pas un régime contrôlé pauvre en phénylalanine.

Critère principal de jugement : variation du taux sanguin de phénylalanine après 6 semaines de traitement

Critères secondaires de jugement :

- variation moyenne hebdomadaire du taux sanguin de phénylalanine au cours des 6 semaines de traitement
- pourcentage de patients ayant un taux sanguin de phénylalanine inférieur à 600 $\mu\text{mol/l}$ après 6 semaines de traitement.

Autre critère : observance du traitement (évaluée par le comptage des comprimés restant dans le flacon à chaque visite de suivi).

Résultats : (population ITT)

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Sur les 89 patients inclus dans l'étude, 88 ont reçu au moins une dose de traitement (41 dans le groupe KUVAN, 47 dans le groupe placebo).

Tableau 1 : caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	Placebo N=47	KUVAN N=41	Total N=88
Sexe, n (%)			
Homme	24 (51)	27 (66)	51 (58)
Femme	23 (49)	14 (34)	37 (42)
Age moyen (ans) $\pm$ écart-type	19,5 $\pm$ 9,8	21,5 $\pm$ 9,5	20,4 $\pm$ 9,7
Classe d'âge, n (%)			
8 – 12 ans	11 (23)	6 (15)	17 (19)
Age >12 ans	36 (77)	35 (85)	71 (81)
Taux sanguins de phénylalanine à l'inclusion ($\mu\text{mol/l}$ $\pm$ écart-type)	888,3 $\pm$ 323,1	842,7 $\pm$ 299,6	-

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes.

Résultats sur le critère principal :

Tableau 2 : taux sanguins de phénylalanine au cours des 6 semaines de traitement

	Placebo (n=47)	KUVAN (n=41)
Taux sanguin de phénylalanine ($\mu\text{mol/l}$ $\pm$ écart-type)		
Inclusion	888,3 $\pm$ 323,1	842,7 $\pm$ 299,6
Semaine 1	862,6 $\pm$ 345,6	619,9 $\pm$ 354,7
Semaine 2	863,2 $\pm$ 325,2	615,8 $\pm$ 340,2*
Semaine 4	906,9 $\pm$ 341,4	587,5 $\pm$ 375,5
Semaine 6	891,2 $\pm$ 347,6	606,9 $\pm$ 377,0
Variation du taux sanguin de phénylalanine entre l'inclusion et la fin de traitement		
Semaine 1	-25,7 $\pm$ 232,3	-222,9 $\pm$ 192,4
Semaine 2	-25,2 $\pm$ 260,9	-207,0 $\pm$ 273,2
Semaine 4	18,5 $\pm$ 239,5	-255,3 $\pm$ 248,4
Semaine 6	2,9 $\pm$ 239,5	-235,9 $\pm$ 257,0

*n=40

Après 6 semaines de traitement, il a été observé une variation moyenne de taux sanguin de phénylalanine de $-235,9 \pm 257,0 \mu\text{mol/l}$ dans le groupe KUVAN et de $+2,9 \pm 239,5 \mu\text{mol/l}$ dans le groupe placebo. La différence entre les deux groupes est de $245 \pm 52,5 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$).

Résultats sur les critères secondaires :

- variation moyenne hebdomadaire du taux sanguin de phénylalanine au cours des 6 semaines de traitement (cf tableau 2) :

Dans le groupe KUVAN, le taux sanguin moyen de phénylalanine a diminué dès la 1^{ère} semaine de traitement. Dans le groupe placebo, le taux sanguin moyen de phénylalanine a diminué après deux semaines de traitement mais dès la 4^{ème} semaine, ce taux a été supérieur à celui observé à l'inclusion.

- pourcentage de patients ayant un taux sanguin de phénylalanine inférieur à $600 \mu\text{mol/l}$ après 6 semaines de traitement :

A l'inclusion, le pourcentage de patients ayant un taux sanguin de phénylalanine $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ était de 83% dans le groupe KUVAN et de 81% dans le groupe placebo.

A 6 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant un taux sanguin de phénylalanine $< 600 \mu\text{mol/l}$ a été de 54% dans le groupe KUVAN versus 23% dans le groupe placebo ($p = 0,004$).⁶

Observance du traitement :

Au cours de l'étude, 72 patients (37 dans le groupe KUVAN et 35 dans le groupe placebo) ont pris toutes les doses au cours des 6 semaines de traitement et 68 patients (32 dans le groupe KUVAN et 36 dans le groupe placebo) ont pris toutes les doses de traitement en respectant les horaires d'administration. Le nombre moyen de doses omises tout au long des 6 semaines de traitement a été de $0,5 \pm 2,4$. Les erreurs d'administration ont été peu fréquentes. Le nombre moyen de doses incorrectes administrées a été de $0,1 \pm 0,3$ et le nombre moyen de doses manquantes de $0,5 \pm 2,4$. Le nombre maximal de doses oubliées a été de 3 pour le groupe KUVAN et de 21 pour le groupe placebo.

3.1.1.2. étude PKU-006

Objectif : évaluer la capacité de KUVAN à augmenter la tolérance à la phénylalanine, chez des enfants âgés de 4 à 12 ans, atteints de PCU, répondeurs au traitement et suivant un régime alimentaire contrôlé pauvre en phénylalanine.

La tolérance à la phénylalanine était mesurée par l'apport journalier moyen en phénylalanine par l'alimentation ou par des substituts protéiques.

Méthodologie : étude de phase III, randomisée en double-aveugle versus placebo, multicentrique.

L'étude a été réalisée en 2 phases :

- Phase 1 : identification des patients répondeurs

⁶ A 6 semaines, 85% (35/41) des patients traités par KUVAN avaient des taux sanguins de phénylalanine diminués contre 57% (27/47) des patients sous placebo.

Dans le groupe de patients traités par KUVAN et ayant eu une diminution du taux de phénylalanine, 54% (18/33) avaient une diminution supérieure ou égale à 30% contre 11% (5/47) dans le groupe placebo.

Les patients recevaient en ouvert pendant 8 jours une dose quotidienne de 20 mg/kg de KUVAN, avec une visite de suivi à J1 et à J8. Ils étaient considérés comme répondeurs si :

- la diminution du taux de phénylalanine entre J1 et J8 était $\geq 30\%$;
- le taux sanguin de phénylalanine à J8 était $\leq 300 \mu\text{mol/l}$;

Les patients répondeurs étaient alors éligibles pour la phase 2 de l'étude après une période d'interruption du traitement d'au moins une semaine.

- Phase 2 : évaluation de la tolérance à la phénylalanine

Les patients étaient randomisés (3 :1) pour recevoir pendant 10 semaines soit KUVAN à la posologie de 20 mg/kg/jour soit un placebo.

Le protocole prévoyait une randomisation stratifiée sur les taux sanguins de phénylalanine ($<300 \mu\text{mol/l}$ ou $\geq 300 \mu\text{mol/l}$) dans les 6 mois ayant précédé l'inclusion dans la phase 1. Les patients devaient maintenir leur régime alimentaire contrôlé pauvre en phénylalanine jusqu'à la 3^{ème} semaine. La quantité de phénylalanine pouvait alors être augmentée en fonction des taux sanguins observés.

Critères d'inclusion :

- $4 \leq \text{âge} \leq 12$ ans
- diagnostic de PCU documenté par au moins une mesure du taux sanguin de phénylalanine $\geq 360 \mu\text{mol/l}$
- régime alimentaire contrôlé pauvre en phénylalanine défini par :
 - o une tolérance à la phénylalanine $\leq 1\,000$ mg/jour,
 - o un taux sanguin moyen de phénylalanine $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ pendant une période d'au moins 6 mois avant l'inclusion dans l'étude

Critères principaux de jugement :

► Pour la phase 1 de l'étude : taux sanguin de phénylalanine à J8 et pourcentage de variation du taux sanguin de phénylalanine entre J1 et J8

► Pour la phase 2 de l'étude : quantité supplémentaire quotidienne de phénylalanine apportée à la semaine 10, permettant de maintenir des taux sanguins de phénylalanine $< 360 \mu\text{mol/l}$.

Critères secondaires de jugement pour la phase 2 de l'étude :

- différence entre les taux sanguins de phénylalanine à la semaine 0 et à la semaine 3, avant l'apport des suppléments en phénylalanine,
- comparaison de la quantité supplémentaire de phénylalanine tolérée à la semaine 10, entre les 2 groupes

Autre critère : observance du traitement.

Résultats : (population ITT)

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

90 patients ont été inclus dans la phase 1 et ont reçu au moins une dose de KUVAN.

Parmi ces 90 patients, 50 (56%) ont été considérés comme répondeurs et éligibles pour la phase 2 de l'étude, dont 46 ont été randomisés⁷ dans le groupe KUVAN (n=34) ou dans le groupe placebo (n=12). Dans le groupe KUVAN, un des patients n'a pas reçu le traitement. Les résultats de ce patient n'ont pas été inclus dans l'analyse des données d'efficacité et de tolérance.

⁷ les parents de 2 patients ont refusé que leur enfant poursuive l'étude, 1 patient n'a pas été inclus par décision de l'investigateur et 1 patient n'était pas disponible pour le suivi de l'étude.

Tableau 3 : caractéristiques des patients randomisés à l'inclusion

Caractéristiques	Phase 1	Phase 2		
	Total N=50	Placebo N=12	KUVAN N=33	Total N=45
Sexe, n(%)				
Homme	29 (58)	6 (50)	20 (61)	26 (58)
Femme	21 (42)	6 (50)	13 (39)	19 (42)
Age moyen (ans) ± écart-type	7,4 ± 2,5	7,1 ± 2,0	7,7 ± 2,8	7,5 ± 2,6
Taux sanguin de phénylalanine dans les 6 mois précédant l'étude n (%)				
- < 300 µmol/l	25 (50)	5 (42)	17 (50)	
- ≥ 300 µmol/l	25 (50)	7 (58)	17 (50)	
Taux sanguin de phénylalanine à l'inclusion (µmol/l ± écart-type)	298,7 ± 99,1	303,3 ± 74,4	314,1 ± 106,5	311,2 ± 98,3

A noter qu'à l'inclusion, les taux sanguins de phénylalanine étaient proches de la valeur cible maximale recommandée chez les enfants âgés de 4 à 12 ans (300 µmol/l) et que 50% des enfants inclus avaient un taux sanguin de phénylalanine < 300 µmol/l.

Résultats sur les critères principaux :

► **au cours de la phase 1 :** entre J1 et J8, le taux sanguin de phénylalanine est passé, pour l'ensemble des patients répondeurs, de 317,0 ± 173,2 µmol/l à 108,1 ± 70,2 µmol/l.

► **au cours de la phase 2 :**

Tableau 4 : Quantité supplémentaire de phénylalanine tolérée après 10 semaines de traitement

Supplément de phénylalanine toléré (mg/kg/jour)	Placebo N=12	KUVAN N=33
Total	2,9 ± 4,0 p=0,027	20,9 ± 15,4 p<0,001
Taux sanguin de phénylalanine à l'inclusion		
- < 300 µmol/l	2,0 ± 4,5 (n=5)	24,7 ± 16,0 (n=16)
- ≥ 300 µmol/l	3,6 ± 3,8 (n=7)	17,4 ± 14,5 (n=17)
Quantité de phénylalanine tolérée, n (%)		
- 0 mg/kg/jour	7 (58)	5 (15)
- 1-10 mg/kg/jour	4 (42)	7 (21)
- 11-20 mg/kg/jour	0	8 (24)
- 21-30 mg/kg/jour	0	2 (6)
- 31-40 mg/kg/jour	0	8 (24)
- 41-50 mg/kg/jour	0	3 (9)

A la 10^{ème} semaine, la quantité moyenne supplémentaire de phénylalanine permettant de maintenir des taux sanguins de phénylalanine < 360 µmol/l a été de 20,9 ± 15,4 mg/kg/jour dans le groupe KUVAN et de 2,9 ± 4,0 mg/kg/jour dans le groupe placebo. Il s'agit d'une comparaison avant-après traitement, aucune conclusion ne peut donc être formellement tirée de ce résultat.

Résultats sur les critères secondaires de la phase 2 :

- différence entre les taux sanguins de phénylalanine à la semaine 0 et à la semaine 3, avant l'apport des suppléments en phénylalanine :

La variation moyenne du taux sanguin de phénylalanine à la semaine 3 par rapport à l'inclusion a été de $-148,5 \pm 134,2 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$) dans le groupe KUVAN et de $-96,6 \pm 243,6 \mu\text{mol/l}$ dans le groupe placebo (NS).

- comparaison de la quantité supplémentaire de phénylalanine tolérée à la semaine 10, entre les 2 groupes :

A la semaine 10, la quantité moyenne supplémentaire de phénylalanine tolérée a été supérieure dans le groupe KUVAN à celle du groupe placebo, respectivement $21,0 \pm 2,3 \text{ mg/kg/jour}$ et $3,3 \pm 3,9 \text{ mg/kg/jour}$ ($p < 0,001$).

Observance du traitement :

Parmi les patients ayant reçu au moins une dose du traitement, 80% des patients ont pris correctement toutes les doses (85% des patients traités par KUVAN et 67% des patients dans le groupe placebo), 6 patients ont omis une ou plusieurs doses du traitement (2 patients du groupe KUVAN, 4 du groupe placebo).

3.1.2. Dans le déficit en BH4

Aucune donnée clinique pertinente n'est disponible à ce jour dans le déficit en BH4. Une étude (PKU-007) est en cours de réalisation.

La firme a présenté succinctement les résultats d'une étude ouverte de phase II chez 16 patients traités par du dichlorhydrate de saproptérine en granules*, d'une étude post-marketing réalisée avec le dichlorhydrate de saproptérine en granules* chez 27 patients suivis pendant 10 ans et ceux d'une étude réalisée dans le Nord de la Chine de 1992 à 2005 chez 27 patients ayant un déficit en BH4 et traités par BH4 (à la dose de 1 à 5 mg/kg/jour).

**l'AMM en France a été octroyée pour la forme comprimés*

En l'absence de données comparatives, aucune conclusion ne peut être tirée de ces études sur le bénéfice clinique de KUVAN dans le déficit en BH4.

3.2. Données de tolérance

Les données de tolérance sont issues des 4 études cliniques (PKU-001, PKU-003, PKU-004, PKU-006). Au cours de ces études, la durée de traitement par KUVAN a été inférieure à 10 jours pour 79,7% des patients ($n=458$). La durée de traitement a varié entre 2 et 7 mois pour 18,4% des patients ($n= 106$).

Au cours des différentes études, 1 052 événements indésirables ont été rapportés : 1 045 d'intensité légère ou modérée et 7 d'intensité sévère.

Les événements indésirables d'intensité sévères ont été observés chez 5 patients au cours des essais : 2 céphalées, 1 douleur abdominale, 1 diarrhée, 1 migraine, 1 abcès dentaire et 1 vomissement.

Parmi les effets indésirables observés dans l'ensemble des essais, des céphalées et des rhinorrhées ont été très fréquentes ($\geq 10\%$ des patients), de la diarrhée, des vomissements, des douleurs abdominales, des congestions nasales, des douleurs pharyngolaryngées et de la toux ont été moins fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$).

Aucun effet indésirable grave n'a été observé.

Selon le RCP, lors des études cliniques de patients atteints de déficit en BH4 traités par une préparation de saproptérine, des convulsions et une exacerbation de convulsions ont été observées. Ceci n'a pas été observé au cours des essais cliniques de KUVAN chez les patients atteints de PCU.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de KUVAN (dichlorhydrate de saproptérine) ont été évaluées dans 5 études cliniques dans le traitement de la phénylcétonurie (PCU). N'ont été retenues que les études PKU-003 et PKU-006 comparatives susceptibles de permettre d'apprécier le bénéfice clinique apporté aux patients.

Aucune donnée clinique pertinente n'est disponible à ce jour dans le déficit en BH4.

Dans l'étude PKU-003, de phase III, randomisée, en double-aveugle, versus placebo, l'objectif était d'évaluer chez 89 patients âgés de plus de 8 ans atteints de PCU la tolérance et l'efficacité de KUVAN sur un critère intermédiaire, la réduction des taux sanguins de phénylalanine après 6 semaines de traitement. Les patients ne suivaient pas un régime contrôlé pauvre en phénylalanine, ce qui pose le problème de transposabilité des données puisque cette étude n'a pas été réalisée dans les conditions réelles d'utilisation. En effet, le régime est le traitement de référence de la PCU et le RCP recommande : « les patients traités par KUVAN doivent poursuivre un régime pauvre en phénylalanine. »

Après 6 semaines de traitement, la variation moyenne du taux sanguin de phénylalanine (critère principal de jugement) a été de $-235,9 \pm 257,0$ $\mu\text{mol/l}$ dans le groupe KUVAN et de $+2,9 \pm 239,5$ $\mu\text{mol/l}$ dans le groupe placebo, soit une différence entre les deux groupes de $245 \pm 52,5$ $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$).

Dans l'étude PKU-006, de phase III, randomisée en double-aveugle versus placebo, l'objectif était d'évaluer la capacité de KUVAN à augmenter la tolérance à la phénylalanine, chez des enfants âgés de 4 à 12 ans, atteints de PCU, répondeurs au traitement et suivant un régime alimentaire contrôlé pauvre en phénylalanine. L'étude a été réalisée en 2 phases : une 1^{ère} phase d'identification des patients répondeurs, une 2^{ème} phase d'évaluation de la tolérance à la phénylalanine d'une durée de 10 semaines.

A la 10^{ème} semaine, la quantité moyenne supplémentaire de phénylalanine tolérée (critère principal de jugement) a été de $20,9 \pm 15,4$ mg/kg/jour dans le groupe KUVAN et de $2,9 \pm 4,0$ mg/kg/jour dans le groupe placebo. Il s'agit d'une comparaison avant-après traitement, aucune conclusion ne peut être tirée de ce résultat.

L'un des critères secondaires, la comparaison de la quantité supplémentaire de phénylalanine tolérée à la semaine 10 entre les 2 groupes, est intéressant. A la semaine 10, la quantité moyenne supplémentaire de phénylalanine tolérée dans le groupe KUVAN a été de $21,0 \pm 2,3$ mg/kg/jour et de $3,3 \pm 3,9$ mg/kg/jour dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Cette étude n'a pas montré si l'augmentation de l'apport de phénylalanine avait permis d'arrêter la prise de substituts protéiques dépourvus de phénylalanine, sans entraîner de carence nutritionnelle. L'étude n'a pas établi de corrélation entre la quantité moyenne supplémentaire de phénylalanine tolérée et la quantité précise de protéines supplémentaires pouvant être prise par le patient.

L'objectif de la prise en charge actuelle des patients atteints de PCU étant d'atteindre des taux sanguins de phénylalanine définis par les recommandations françaises, un critère de jugement principal cliniquement pertinent aurait été le pourcentage de patients atteignant les valeurs cibles. Cependant dans les études, les patients inclus avaient des taux plasmatiques de phénylalanine proches des valeurs normales.

Les durées de traitement de ces 2 études ont été courtes au regard du fait que l'hyperphénylalaninémie est une maladie chronique.

Aucune donnée chez l'enfant de moins de 4 ans n'est disponible. Dans l'étude PKU-003, la majorité des patients était âgée de plus de 12 ans. L'étude PKU-006 a inclus des jeunes enfants.

La qualité de vie des patients n'a pas été évaluée.

On ne dispose pas d'étude versus le régime contrôlé pauvre en phénylalanine permettant de quantifier l'apport de KUVAN par rapport à la prise en charge habituelle.

En l'absence de données comparatives, aucune conclusion ne peut être établie sur le bénéfice clinique de KUVAN dans le déficit en BH4.

Environ 35% des 579 patients qui ont reçu un traitement par KUVAN dans le cadre des essais cliniques ont présenté des effets indésirables. Les effets les plus fréquemment rapportés ont été céphalées et rhinorrhées. Ont également été observés : des troubles respiratoires (congestion nasale, toux), des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements, douleur abdominale) des douleurs pharyngolaryngées et une hypophénylalaninémie.

Un plan de gestion de risque pour le suivi des troubles gastro-intestinaux, l'hypophénylalaninémie, l'effet rebond et les interactions médicamenteuses est prévu. Il permettra aussi une meilleure connaissance de la tolérance de KUVAN dans certaines populations spécifiques (femmes enceintes, enfants de moins de 4 ans, personnes âgées, insuffisants rénaux et hépatiques).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hyperphénylalaninémie est une anomalie du métabolisme dont les deux principales causes sont la phénylcétonurie et le déficit en BH4. La phénylcétonurie, maladie métabolique héréditaire, est caractérisée par un retard mental et des troubles neurologiques graves, en l'absence de traitement dans les premières semaines de vie. Le déficit en BH4 est une anomalie congénitale très rare dont les manifestations cliniques sont plus sévères que celles de la phénylcétonurie. Chez les femmes ayant une phénylcétonurie non traitée pendant la grossesse, l'hyperphénylalaninémie a une toxicité sur le développement fœtal avec survenue d'une embryofœtopathie sévère.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Il s'agit d'un médicament de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse.

Intérêt de santé publique :

L'hyperphénylalaninémie (HPA) (en cas de PCU ou de déficit en BH4) est une maladie grave qui représente un fardeau de santé publique faible compte tenu de sa rareté (maladie orpheline).

L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines étant une des priorités identifiées (Plan Maladies Rares notamment), le traitement de cette affection constitue 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.

La réponse au besoin de santé publique identifié apportée par la spécialité KUVAN n'est pas assurée.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁸

La phénylcétonurie (PCU) est dépistée en période néonatale en dosant la phénylalaninémie. Après le dépistage, la confirmation diagnostique se fait dans des centres spécialisés dans le traitement de la PCU. Dès que le diagnostic est confirmé, la prise en charge thérapeutique est mise en œuvre en fonction du type de PCU. La distinction entre les groupes typiques et atypiques⁹ est importante car ces patients n'ont pas la même tolérance en phénylalanine dans leur régime et n'ont pas le même niveau de réponse à des doses pharmacologiques de BH4.

L'objectif de la prise en charge actuelle des patients atteints de PCU est d'atteindre des taux sanguins de phénylalanine acceptables tels que définis par les recommandations françaises (cf tableau p.2).

La prise en charge actuelle de l'hyperphénylalaninémie est limitée au suivi strict d'un régime contrôlé pauvre en phénylalanine, nécessitant la prise de substituts protidiques sans phénylalanine permettant une supplémentation en acides aminés essentiels.

Un régime contrôlé en phénylalanine permet à certains patients de mener une vie quasi normale, à condition que le régime soit accepté et bien observé. Le régime impose des contraintes au patient et à sa famille mais est tout à fait réalisable de façon satisfaisante chez de nombreux patients sans carence nutritionnelle. Cependant, les lourdes contraintes associées à ce régime peuvent rendre son observance difficile pour le patient, notamment à l'adolescence.

Le contrôle métabolique doit être strict dans les 10 premières années de vie puis le régime est élargi progressivement. Il est repris au moment des grossesses afin d'éviter une embryofetopathie phénylcétonurique.

La prise en charge est avant tout individuelle.

Place de KUVAN dans la stratégie thérapeutique :

KUVAN représente une nouvelle modalité de prise en charge des patients atteints d'hyperphénylalaninémie. Il s'agit du seul médicament actuellement indiqué dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie qui peut permettre de diminuer le taux de phénylalanine plasmatique d'un patient. Cependant, ce médicament n'est pas efficace chez tous les patients. De plus, dans la plupart des cas, il ne permet pas à lui seul une normalisation du taux de phénylalanine plasmatique. Il permet un meilleur contrôle des taux de phénylalanine plasmatique et une augmentation de l'apport alimentaire de phénylalanine. KUVAN doit être utilisé en parallèle à un régime strict en phénylalanine.

Ce traitement médicamenteux pourrait améliorer l'observance thérapeutique car il permet d'augmenter la tolérance en phénylalanine et donc l'élargissement du régime (en particulier chez l'adolescent) lorsque la rigueur du régime devient difficile à accepter et que l'impact psychologique du régime, assez contraignant au long cours, est important.

L'avantage de KUVAN serait la libéralisation du régime et la diminution voire l'arrêt de la prise des substituts d'acides aminés chez les patients répondeurs au traitement et chez lesquels le régime est contraignant.

Chez les patients acceptant le régime, ce produit n'aura pas d'intérêt.

La prise en charge des patients doit être individuelle et tenir compte des avantages de la libéralisation du régime.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 4 ans dans la prise en charge de l'hyperphénylalaninémie due à une PCU en l'absence d'évaluation à l'heure actuelle.

Le suivi à long terme est très important car on ne connaît pas aujourd'hui le devenir après la quatrième décennie des patients qui auront été correctement traités durant l'enfance.

⁸ Feillet F. La phénylcétonurie. Encyclopédie Orphanet. Mars 2006

⁹ Une classification de l'HPA en fonction du taux sanguin de phénylalanine existe :

- PCU typique : taux sanguin de phénylalanine $\geq 1\ 200\ \mu\text{mol/l}$
- PCU atypique : taux sanguin de phénylalanine entre 600 et $1\ 200\ \mu\text{mol/l}$

Ces deux formes nécessitent un régime restrictif contrôlé.

- HPA modérée : taux sanguin de phénylalanine entre 120 et $599\ \mu\text{mol/l}$ pour laquelle le régime ne comporte pas de produits spéciaux.

4.4. Population cible¹⁰

KUVAN est indiqué pour le traitement des adultes et enfants âgés de plus de 4 ans atteints d'hyperphénylalaninémie due à la phénylcétonurie et chez les adultes et enfants atteints d'hyperphénylalaninémie due à un déficit en BH4 et qui sont répondeurs au traitement.

L'incidence du déficit en BH4 est rare (1 à 2% de l'ensemble des hyperphénylalaninémies)¹¹.

En France, l'incidence de la phénylcétonurie est de 1/17 000 avec environ 50 nouveaux cas diagnostiqués chaque année¹².

D'après les données de l'assurance maladie, la phénylcétonurie est la maladie métabolique héréditaire monogénique la plus fréquente en France avec une population estimée à 800 patients en 2005¹³.

Un patient est considéré comme répondeur au traitement par KUVAN si la diminution du taux sanguin de phénylalanine est supérieure ou égale à 30% après 8 jours de traitement.

Lors des études cliniques, le taux de réponse au traitement a été de 20 à 56% en fonction de la posologie administrée. Cependant, compte tenu des biais de ces études, ce résultat est probablement surestimé. Selon les experts, il est estimé que la population des patients phénylcétonuriques qui pourrait tirer un bénéfice de ce médicament serait de l'ordre de 30% des phénylcétonuries atypiques et de moins de 10% des phénylcétonuries typiques, soit environ 30% des patients.

Sur la base de la population estimée en 2005, soit 800 patients, le nombre de patients potentiellement répondeurs au traitement par KUVAN serait de l'ordre de 240 patients. Toutefois, seuls les patients âgés de plus de 4 ans sont éligibles au traitement.

Selon les données de l'INSEE¹⁴, 5% de la population totale serait âgée de moins de 4 ans.

Ainsi, la population cible de KUVAN serait de l'ordre de 230 patients.

Il s'agit d'une estimation théorique de la population cible. En pratique, les patients répondeurs seront traités par KUVAN lorsque la rigueur du régime devient difficile à accepter et que l'impact psychologique du régime, assez contraignant au long cours, est important.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

¹⁰ Feillet F. La phénylcétonurie. Encyclopédie Orphanet. Mars 2006

¹¹ En 2007, 561 patients étaient inscrits au registre international des patients atteints d'un déficit en BH4, la moitié des cas se situant en Europe.

¹² Abadie V. et al. Neonatal screening and long-term follow-up of phenylketonuria: the French database. Early Hum Dev 2001; 65: 149-58

¹³ 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

¹⁴ INSEE : population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2008, France entière.