

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KUVAN (saproptérine), cofacteur de la phénylalanine hydroxylase**Progrès thérapeutique modéré dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie**

L'essentiel

- ▶ KUVAN est le premier médicament indiqué dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie :
 - chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 4 ans et plus, atteints de phénylcétonurie (PCU), répondeurs à ce médicament ;
 - chez l'adulte et chez l'enfant, atteints de déficit en tétrahydrobioptérine (BH₄), répondeurs à ce médicament.
- ▶ La saproptérine favorise l'hydroxylation de la phényl-alanine en tyrosine.
- ▶ L'avantage clinique de KUVAN réside dans la libéralisation du régime contraignant et la diminution voire l'arrêt de la prise de substituts d'acides aminés. La prise en charge est avant tout individuelle et KUVAN doit être utilisé en parallèle à un régime contrôlé en phénylalanine.

Stratégie thérapeutique

- La population éligible au traitement par KUVAN serait de l'ordre de 230 patients (50 nouveaux cas de PCU sont diagnostiqués chaque année).

L'objectif de la prise en charge actuelle des patients atteints de PCU (ou de déficit en BH₄, représentant 1 à 2 % des hyperphénylalaninémies) est d'atteindre les taux sanguins recommandés de phénylalanine.

La prise en charge de l'hyperphénylalaninémie consiste en un régime strict, pauvre en phénylalanine, associé à la prise de substituts protidiques qui assurent une supplémentation en acides aminés essentiels

Un régime contrôlé en phénylalanine permet aux patients d'avoir un développement normal et de mener une vie presque normale, à condition que ce régime, lourd de contraintes, soit accepté et bien observé. Cependant, chez certains patients, ces contraintes peuvent rendre son observance difficile, notamment à l'adolescence.

Le contrôle des apports en phénylalanine doit être strict dans les dix premières années de vie, puis le régime peut être progressivement élargi. Il doit être repris dans les mois qui précèdent une grossesse et pendant celle-ci, afin d'éviter une embryofœtopathie phénylcétonurique.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
 - ▶ KUVAN représente une nouvelle modalité de prise en charge des patients atteints d'hyperphénylalaninémie et répondeurs à ce médicament. Il permet de diminuer le taux de phénylalanine plasmatique, tout en permettant d'augmenter l'apport alimentaire en phénylalanine.
 - La prise en charge des patients est individuelle et doit tenir compte des avantages d'une libéralisation du régime. Chez les patients acceptant le régime, ce produit n'a pas de place.
- ▶ A ce jour et en l'absence de données, ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 4 ans avec PCU.

Données cliniques

■ Efficacité

- ▶ L'efficacité et la tolérance de KUVAN dans la PCU ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle contre placebo, chez des patients définis comme répondeurs.
 - Une étude a inclus 89 patients âgés de plus de 8 ans ne suivant pas un régime contrôlé en phénylalanine. Après 6 semaines de traitement, la variation moyenne du taux sanguin de phénylalanine 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 significative entre les deux groupes de $245 (\pm 52,5) \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$).
 - Les insuffisances méthodologiques de la seconde étude ne permettent pas de tirer de conclusion sur ses résultats.
 - Les durées de traitement dans ces deux études ont été courtes au regard de la chronicité de la PCU et du déficit en BH4.
 - On ne dispose pas d'étude comparative permettant de quantifier l'apport de KUVAN par rapport au régime pauvre en phénylalanine.
- ▶ En l'absence de données comparatives chez des patients ayant un déficit en BH4, aucune conclusion ne peut être établie sur le bénéfice clinique de KUVAN dans cette population.

■ Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des céphalées et des rhinorrhées. Ont également été observés : des troubles respiratoires (congestion nasale, toux), des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements, douleurs abdominales), des douleurs pharyngolaryngées et une hypophénylalaninémie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KUVAN est important.
- 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

