

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
SYNTHESE D'AVIS
18 NOVEMBRE 2020

pegvaliase
PALYNZIQ 2,5 mg, 10 mg et 20 mg, solution injectable en seringue

Première évaluation

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients âgés de 16 ans ou plus atteints de phénylcétonurie et ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins de phénylalanine supérieurs à 600 $\mu\text{mol/L}$) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles.

► **Quel progrès ?**

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Les conséquences cliniques et en particulier neurologiques de la phénylcétonurie (PCU) étant directement liées au niveau de taux de phénylalanine (Phé), la prise en charge thérapeutique a pour but de maintenir les taux de Phé dans les intervalles recommandés soit par un régime diététique contrôlé en phénylalanine, soit par un traitement médicamenteux (saproptérine) soit par une combinaison de ces deux approches thérapeutiques.

Toutes les jeunes filles atteintes de PCU doivent être informées du risque d'embryofœtopathie phénylcétonurique (EFP) en cas de grossesse sans contrôle strict des taux de Phé.

Les patients ayant des taux $> 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL] nécessitent une prise en charge car leur devenir sans traitement montre clairement une altération des fonctions cognitives. Le devenir des patients avec des taux compris entre 360 et 600 $\mu\text{mol/L}$ [6-10 mg/dL] est moins clair. Les différentes études réalisées sont discordantes. En conclusion, et en vertu d'un principe de précaution lié à l'absence d'étude de grande ampleur sur ce sujet, le PNDS de 2018 propose de suivre le consensus européen de 2017 qui recommande les taux cibles suivants :

- 120-360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL] chez l'enfant jusqu'à 12 ans,
- **120-600 $\mu\text{mol/L}$ [2-10 mg/dL] à partir de 12 ans et à l'âge adulte,**
- 120-360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL] pendant la grossesse.

Des taux de Phé de 600-900 $\mu\text{mol/L}$ [10-15 mg/dL] sont acceptables chez les patients adultes qui n'ont aucune conséquence clinique et qui ne parviennent pas à rester en dessous de 600 $\mu\text{mol/L}$, lorsque la rigueur du régime devient difficile à accepter. La présence de taux de Phé trop bas (< 120 $\mu\text{mol/L}$) doit faire suspecter une carence en Phé qui devra être corrigée.

Pour contrôler l'équilibre métabolique d'un patient PCU, les aliments riches en protéines et donc en Phé sont exclus de l'alimentation. La quantité de phénylalanine quotidienne (tolérance en Phé) sera fournie par des aliments naturels en quantité contrôlée. Les apports protéiques seront complétés par les mélanges d'acides aminés, afin de pallier les carences liées à l'exclusion des aliments riches en protéine. La sévérité du régime est fonction de la tolérance en Phé propre à chaque patient.

L'adolescence constitue une période-clé dans la prise en charge du patient PCU. Les taux de Phé devront rester $\leq 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL] après l'âge de 12 ans et il ne doit plus y avoir de relâchement du régime. Le régime doit être poursuivi à vie, et ne doit pas être interrompu à l'âge adulte comme cela se faisait précédemment. Ces recommandations imposent la poursuite des aliments hypoprotéiques et des mélanges d'acides aminés chez les patients PCU sévères.

Un traitement médicamenteux par saproptérine (KUVAN), chez les patients dès la naissance identifiés comme répondeurs, peut également être instauré avec pour but de rendre le régime moins contraignant, voire, dans certains cas, de ne pas y avoir recours. Ce médicament, qui est une forme synthétique du cofacteur enzymatique BH4, est actuellement le seul autorisé dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie, chez l'enfant à partir de la naissance et chez l'adulte. La part des répondeurs est en pratique restreinte car une activité résiduelle de la phénylalanine hydroxylase (PAH) est requise pour qu'il soit efficace, et se révèle rarement efficace dans les formes les plus sévères de la maladie.

Place du médicament

PALYNZIQ (pegvaliase) est une option de dernier recours pour la prise en charge des patients à partir de 16 ans atteints de phénylcétonurie et ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux > 600 $\mu\text{mol/L}$) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles.

Eu égard à la variabilité de la réponse thérapeutique, au profil de tolérance et aux contraintes du traitement, la Commission considère que les patients qui sont le plus susceptibles de bénéficier de la pegvaliase sont ceux avec une hyperphénylalaninémie > 900 $\mu\text{mol/L}$. Elle recommande également de ne pas prescrire ce médicament chez les femmes enceintes ou celles qui envisagent une grossesse, faute d'évaluation dans ces populations. Dans ce contexte, c'est l'approche nutritionnelle stricte qui devra permettre de maintenir la cible biologique <360 $\mu\text{mol/L}$.

Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette maladie rare, et des caractéristiques de ce nouveau médicament (profil de tolérance et lourdeur de mise en œuvre), la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par pegvaliase soient prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein de centres de référence ou de compétence, et que la mise en œuvre initiale soit conduite par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la PCU en lien avec l'un de ces centres.

Un suivi régulier, à la fois métabolique, nutritionnel et neurologique, est indispensable pour s'assurer de l'efficacité thérapeutique du traitement, de sa bonne tolérance et de son observance, afin de l'adapter si nécessaire. Une attention particulière doit être donnée à l'adolescence, période clé souvent source d'échappement thérapeutique en raison des difficultés à maintenir le traitement. Ce suivi doit être assuré par une équipe médico-diététique spécialisée dans la prise en charge de la phénylcétonurie.

► Recommandations particulières

Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette maladie rare, et des caractéristiques de ce nouveau médicament (profil de tolérance et lourdeur de mise en œuvre), la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par pegvaliase soient prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein de centres de référence ou de compétence, et que la mise en œuvre initiale soit conduite par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la PCU en lien avec l'un de ces centres.

*Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur
www.has-sante.fr*