

## Décision n° 2026.0076/DC/SEM du 16 avril 2026 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité SEPHIENCE (sépiaptérine)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 16 avril 2026.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;  
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;  
Vu le règlement intérieur du collège ;  
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;  
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité SEPHIENCE (sépiaptérine) ;  
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PTC THERAPEUTICS France pour la spécialité SEPHIENCE (sépiaptérine), reçue le 23 janvier 2026 ;  
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 5 février 2026 au demandeur ;  
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 5 février 2026 au demandeur ;  
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 26 février 2026 au demandeur ;  
Vu les informations complémentaires reçues le 2 mars 2026 ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 1<sup>er</sup> avril 2026 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament SEPHIENCE (sépiaptérine) dans l'indication « traitement des patients pédiatriques et adultes atteints de PCU et ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux de Phé >360 µmol/L jusqu'à 12 ans et >600 µmol/L à partir de 12 ans) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles. », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire PTC THERAPEUTICS France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que la phénylcétonurie (PCU) est classée parmi les maladies rares, avec une incidence à la naissance estimée à environ 1/16 000 en France. Son évolution naturelle sans traitement se fait vers l'installation de troubles neurologiques et cognitifs graves et irréversibles et elle altère fortement la qualité de vie des patients du fait des manifestations cliniques et des contraintes du régime diététique.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où SEPHIENCE (sépiaptérine) est destiné à traiter des patients atteints de PCU ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux de Phé > 360 µmol/L jusqu'à 12 ans et > 600 µmol/L à partir de 12 ans) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles représentées par les médicaments à base de saproptérine et le traitement diététique.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité dans la prise en charge au regard des résultats de deux études comparatives de phase III réalisées chez des patients atteints de PCU identifiés comme répondeurs à la sépiaptérine (réduction du taux de phénylalanine  $\geq 30\%$  à l'issue d'une période de sélection de 14 jours de traitement pour la population d'analyse principale), incluant notamment des patients ayant un taux de phénylalanine non contrôlé ( $> 360\ \mu\text{mol/L}$  jusqu'à 12 ans et  $> 600\ \mu\text{mol/L}$  à partir de 12 ans) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles. En effet, un bénéfice significatif de la sépiaptérine en matière de réduction des taux de phénylalanine après 4 à 6 semaines a été démontré à la fois versus placebo (étude APHENITY) et versus saproptérine (étude AMPLIPHY) avec un profil de tolérance acceptable. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté, incluant notamment les deux études de phase III comparatives randomisées versus placebo et saproptérine, et présente des résultats étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**SEPHIENCE 250 mg, poudre orale en sachet**  
**Boîte de 30 sachets (CIP : 34009 303 188 8 1)**

**SEPHIENCE 1000 mg, poudre orale en sachet**  
**Boîte de 30 sachets (CIP : 34009 303 188 9 8)**

du laboratoire PTC THERAPEUTICS France

dans l'indication « traitement des patients pédiatriques et adultes atteints de PCU et ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux de Phé  $>360\ \mu\text{mol/L}$  jusqu'à 12 ans et  $>600\ \mu\text{mol/L}$  à partir de 12 ans) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

## Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

## Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

#### Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 16 avril 2026.

Pour le collège :  
*Le président de la Haute Autorité de santé,*  
Pr Lionel COLLET  
*Signé*

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

Sépiaptérine

SEPHIENCE 250 et 1 000  
mg

Poudre orale en sachet

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 1er avril 2026

Phénylcétonurie

Adultes et patients pédiatriques depuis la naissance

## Synthèse

**Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :** « traitement des patients pédiatriques et adultes atteints de PCU et ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux de Phé >360 µmol/L jusqu'à 12 ans et >600 µmol/L à partir de 12 ans) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles ».

**Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique**

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que la phénylcétonurie est classée parmi les maladies rares, avec une incidence à la naissance estimée à environ 1/16 000 en France. Son évolution naturelle sans traitement se fait vers l'installation de troubles neurologiques et cognitifs graves et irréversibles, et elle altère fortement la qualité de vie des patients du fait des manifestations cliniques et des contraintes du régime diététique.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où SEPHIENCE (sépiaptérine) est destiné à traiter des patients atteints de PCU ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux de Phé > 360 µmol/L jusqu'à 12 ans et > 600 µmol/L à partir de 12 ans) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles représentées par les médicaments à base de saproptérine et le traitement diététique.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité dans la prise en charge au regard des résultats de deux études comparatives de phase III réalisées chez des patients atteints de PCU identifiés comme répondeurs à la sépiaptérine (réduction du taux de phénylalanine ≥ 30 % à l'issue d'une période de sélection de

14 jours de traitement pour la population d'analyse principale), incluant notamment des patients ayant un taux de phénylalanine non contrôlé ( $> 360 \mu\text{mol/L}$  jusqu'à 12 ans et  $> 600 \mu\text{mol/L}$  à partir de 12 ans) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles. En effet, un bénéfice significatif de la sépiaptérine en matière de réduction des taux de phénylalanine après 4 à 6 semaines a été démontré à la fois versus placebo (étude APHENITY), avec une différence moyenne entre les groupes de  $-395,9 \mu\text{mol/L}$  (IC 95% :  $-463,1$  ;  $-328,7$  ;  $p < 0,001$ ), et versus saproptérine (étude AMPLIPHY), avec une différence moyenne entre les groupes de  $-180,4 \mu\text{mol/L}$  (IC 95% :  $-229,5$  ;  $-131,4$  ;  $p < 0,001$ ). De même, dans le groupe sépiaptérine, une proportion plus élevée de patients ayant un taux initial de Phé  $\geq 600 \mu\text{mol/L}$  ou  $\geq 360 \mu\text{mol/L}$  a atteint respectivement un taux  $< 600 \mu\text{mol/L}$  ou  $< 360 \mu\text{mol/L}$  par rapport au placebo et à la saproptérine. A noter que l'ensemble des études a inclus une population hétérogène de patients atteints de PCU : patients sous saproptérine à l'inclusion ou traités par le passé, patients naïfs de ce traitement, patients avec des niveaux variables de contrôle métabolique (taux de Phé à l'inclusion variable, dans les cibles thérapeutiques ou non pour les plus de 12 ans), patients répondeurs ou non au test au BH4. Bien que les analyses en sous-groupes soient globalement cohérentes avec l'analyse principale dans les 2 études, elles suggèrent que le bénéfice versus saproptérine pourrait être moindre voire inexistant chez les patients qui avaient un taux de Phé  $< 600 \mu\text{mol/L}$  à l'inclusion, et que le bénéfice versus saproptérine et versus placebo pourrait être moindre chez les patients « non répondeurs au test au BH4 » et ceux non traités par saproptérine à l'inclusion.

Le médicament dispose d'un plan de développement adapté, incluant notamment les deux études de phase III comparatives randomisées versus placebo et saproptérine, et présente des résultats étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

# Sommaire

|                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Contexte</b>                                                                                  | <b>4</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>                                                                     | <b>6</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée                                             | 6         |
| 2.2 Prise en charge actuelle                                                                        | 8         |
| 2.3 Couverture du besoin médical                                                                    | 11        |
| <b>3. Synthèse des données</b>                                                                      | <b>12</b> |
| 3.1 Données disponibles                                                                             | 12        |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité                                                               | 12        |
| 3.2.1 Étude APHENITY (PTC923-MD-003-PKU)                                                            | 12        |
| 3.2.1 Étude AMPLIPHY (PTC923-PKU-301)                                                               | 22        |
| 3.2.2 Étude de suivi au long cours PTC923-MD-004-PKU                                                | 32        |
| 3.2.1 Qualité de vie                                                                                | 33        |
| 3.3 Profil de tolérance                                                                             | 34        |
| 3.3.1 Étude APHENITY                                                                                | 34        |
| 3.3.2 Étude AMPLIPHY                                                                                | 34        |
| 3.3.3 Étude PTC923-MD-004                                                                           | 34        |
| 3.3.4 Données issues du RCP                                                                         | 35        |
| 3.3.5 Plan de gestion des risques                                                                   | 35        |
| 3.4 Modification du parcours de soins                                                               | 35        |
| 3.5 Programme d'études                                                                              | 35        |
| <b>4. Discussion</b>                                                                                | <b>36</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>                                           | <b>40</b> |
| 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante                                                              | 41        |
| 5.2 Absence de traitement approprié                                                                 | 41        |
| 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement                                        | 41        |
| 5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent | 41        |
| 5.5 Recommandations                                                                                 | 42        |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

# 1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation               | Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |                               |             |                |              |               |                  |               |        |               |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------|-------------|----------------|--------------|---------------|------------------|---------------|--------|---------------|
| Indication concernée par l'évaluation      | <b>Périmètre sollicité pour l'accès précoce post-AMM (restreint par rapport à l'indication AMM) :</b> « <i>SEPHIENCE est indiqué pour le traitement des patients pédiatriques et adultes atteints de PCU et ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux de Phé &gt;360 µmol/L jusqu'à 12 ans et &gt;600 µmol/L à partir de 12 ans) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles</i> ».                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |                               |             |                |              |               |                  |               |        |               |
| Précisions                                 | <b>Une demande d'inscription sur les listes Sécurité sociale et Collectivités est en cours d'instruction par la HAS.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |                               |             |                |              |               |                  |               |        |               |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | Sépiaptérine (code ATC : A16AX28)<br><b>SEPHIENCE 250 mg, poudre orale en sachet</b><br>– Boite de 30 sachets (CIP : 34009 303 188 8 1)<br><b>SEPHIENCE 1000 mg, poudre orale en sachet</b><br>– Boite de 30 sachets (CIP : 34009 303 188 9 8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |                               |             |                |              |               |                  |               |        |               |
| Laboratoire                                | PTC Therapeutics (Exploitant)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                               |             |                |              |               |                  |               |        |               |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché)   | Date initiale (procédure centralisée) : 19 juin 2025<br>Date des rectificatifs et teneur : sans objet<br>Plan de Gestion des Risques (PGR version 1)<br>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |                               |             |                |              |               |                  |               |        |               |
| Conditions et statuts                      | – <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liste I</li> <li>• Médicament à prescription hospitalière (PH)</li> </ul> – <b>Statut particulier</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament orphelin (date octroi du statut : 20 mai 2021, confirmé le 29 avril 2025).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                               |             |                |              |               |                  |               |        |               |
| Posologie dans l'indication évaluée        | <b>Posologie</b><br><p>La dose recommandée (mg/kg/jour) à administrer par voie orale une fois par jour est basée sur l'âge et le poids corporel (voir tableau ci-dessous). La dose maximale recommandée est de 60 mg/kg/jour. La dose recommandée chez les patients âgés de ≥ 2 ans est de 60 mg/kg/jour. Cependant, la dose peut être ajustée à une dose plus faible si le médecin le juge nécessaire ou approprié.</p> <table> <tr> <th>Âge</th><th>Dose recommandée (mg/kg/jour)</th></tr> <tr> <td>0 à &lt;6 mois</td><td>7,5 mg/kg/jour</td></tr> <tr> <td>6 à &lt;12 mois</td><td>15 mg/kg/jour</td></tr> <tr> <td>12 mois à &lt;2 ans</td><td>30 mg/kg/jour</td></tr> <tr> <td>≥2 ans</td><td>60 mg/kg/jour</td></tr> </table> <p><i>Dose recommandée de SEPHIENCE poudre orale en sachet en fonction du poids corporel chez les patients âgés de 2 ans et plus et pesant 16 kg ou plus :</i></p> | Âge | Dose recommandée (mg/kg/jour) | 0 à <6 mois | 7,5 mg/kg/jour | 6 à <12 mois | 15 mg/kg/jour | 12 mois à <2 ans | 30 mg/kg/jour | ≥2 ans | 60 mg/kg/jour |
| Âge                                        | Dose recommandée (mg/kg/jour)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                               |             |                |              |               |                  |               |        |               |
| 0 à <6 mois                                | 7,5 mg/kg/jour                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |                               |             |                |              |               |                  |               |        |               |
| 6 à <12 mois                               | 15 mg/kg/jour                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                               |             |                |              |               |                  |               |        |               |
| 12 mois à <2 ans                           | 30 mg/kg/jour                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                               |             |                |              |               |                  |               |        |               |
| ≥2 ans                                     | 60 mg/kg/jour                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                               |             |                |              |               |                  |               |        |               |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | <p>La dose recommandée est de 60 mg/kg/jour. Pour des doses d'entretien supérieures ou égales à 1 000 mg, la dose quotidienne calculée doit être arrondie au multiple le plus proche de 250 mg ou 1 000 mg, selon le cas.</p> <p><b>Arrêt du traitement</b></p> <p>Dans l'étude clinique pivot de phase 3, un seuil de 15 % ou plus de réduction des taux sanguins de phénylalanine (Phe) a été utilisé pour déterminer la réponse.</p> <p>Il n'existe pas de données contrôlées sur l'efficacité et la sécurité chez les patients qui ne présentent pas une réduction de 15 % ou plus de leur taux sanguin de Phe après avoir reçu de la sépiaptérine pendant 14 jours.</p> <p>La détermination de la réponse pour un patient atteint de PCU et l'arrêt de l'utilisation du médicament est à la discrétion du médecin.</p> <p><b>Populations particulières</b></p> <p><i>Personnes âgées</i></p> <p>La sécurité et l'efficacité de la sépiaptérine chez des patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été établies. La prudence est de rigueur lors de la prescription à des patients âgés de 65 ans et plus.</p> <p><i>Insuffisance rénale et insuffisance hépatique</i></p> <p>La sécurité et l'efficacité de la sépiaptérine chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.</p> <p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>Dans les études cliniques de phase 3, certains patients pédiatriques ont présenté une hypophénylalaninémie, y compris certains patients présentant de multiples taux sanguins faibles de Phe.</p> <p><b>Mode d'administration</b></p> <p>SEPHIENCE doit être administré une fois par jour au cours du repas. Il doit être mélangé dans de l'eau, du jus de pomme ou une petite quantité d'aliments mous tels que de la compote de pommes ou des confitures. SEPHIENCE poudre orale peut être administrée par sonde gastrique après avoir été mélangée avec de l'eau.</p> <p>Pour plus de précisions, se référer au RCP.</p> |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>        | Il s'agit d'un produit des voies alimentaires et du métabolisme. La sépiaptérine est un précurseur naturel du cofacteur enzymatique BH4, un cofacteur critique de la phénylalanine hydroxylase (PAH).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Mécanisme d'action</b>                  | La sépiaptérine agit comme un double chaperon pharmacologique (sépiaptérine et BH4 chacun avec sa propre affinité de liaison au variant PAH), y compris les variants de la PAH fréquemment observés dans la PCU et connus pour être insensibles au BH4, afin d'améliorer l'activité de l'enzyme PAH défectueuse, atteignant une concentration intracellulaire élevée de BH4. Elle améliore la stabilité conformationnelle de l'enzyme PAH mal repliée et augmente les concentrations intracellulaires de BH4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Information au niveau international</b> | Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                     | Pays                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Prise en charge                      |                                               |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Oui/Non/En cours<br>Si non, pourquoi | Population(s)<br>Celle de l'AMM ou restreinte |
|                                     | Royaume-Uni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Non – dossier non encore déposé      |                                               |
|                                     | Allemagne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Oui                                  | AMM                                           |
|                                     | Pays-Bas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Non – dossier non encore déposé      |                                               |
|                                     | Belgique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Non – dossier non encore déposé      |                                               |
|                                     | Espagne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Non – dossier non encore déposé      |                                               |
|                                     | Italie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | En cours                             |                                               |
|                                     | <p>Une AMM a par ailleurs été obtenue aux Etats-Unis le 28 juillet 2025 dans l'indication : « <i>SEPHIENCE is indicated for the treatment of hyperphenylalaninemia (HPA) in adult and pediatric patients 1 month of age and older with sepiapterin-responsive phenylketonuria (PKU). SEPHIENCE is to be used in conjunction with a phenylalanine (Phe)-restricted diet</i> ». En comparaison à l'AMM Européenne, <b>celle-ci est restreinte aux patients âgés d'au moins 1 mois</b> et précise que ce traitement soit être associé à un régime diététique contrôlé en Phé.</p> |                                      |                                               |
| <b>Evaluation par la Commission</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 1er avril 2026.</li> <li>• Date d'adoption : 1er avril 2026.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (audition)</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                              |                                      |                                               |

## 2. Environnement médical<sup>1,2,3,4</sup>

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie métabolique héréditaire rare, transmise sur un mode autosomique récessif, liée à un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH) qui permet la transformation de la phénylalanine (Phé), acide aminé essentiel dont les apports dépendent exclusivement de l'alimentation, en tyrosine, en présence du cofacteur tétrahydrobioptérine (BH4).

En cas d'apports en Phé supérieurs aux besoins immédiats de l'organisme, la Phé en excès sera transformée en Tyr par l'enzyme PAH avant de poursuivre sa dégradation via la voie métabolique de catabolisme de la tyrosine. Un déficit en PAH entraîne une accumulation de phénylalanine dans l'organisme, notamment dans le plasma et au niveau cérébral, responsable des manifestations cliniques. L'augmentation du taux de Phé plasmatique est inversement proportionnelle à la perte d'activité enzymatique de la PAH mutée.

<sup>1</sup> Portail Orphanet. La phénylcétonurie. Pr Nenad BLAU. Dernière mise à jour décembre 2020. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=716](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=716)

<sup>2</sup> Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Phénylcétonurie. Filière Maladies Rares G2M. Mai 2018.

<sup>3</sup> Van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(9): 743–756.

<sup>4</sup> Wiedemann A., Oussalah A., Jeannesson E., et al. La phénylcétonurie. De la diététique à la thérapie génique. *Médecine/sciences* 2020;36:725-34.

Le diagnostic de PCU est habituellement fait grâce au dépistage néonatal systématique à J3 qui existe en France depuis 1972. Il reste difficile pour les patients non dépistés qui peuvent avoir une présentation clinique très variable. Ce diagnostic est basé sur le dosage de la concentration en phénylalanine sur sang total.

On distingue deux formes de déficits en PAH selon les taux de Phé obtenus sous une alimentation normale pour l'âge (classification simplifiée depuis le consensus européen de 2018) :

- La phénylcétonurie (PCU), définie par un taux de Phé > 360 µmol/L qui nécessite une prise en charge thérapeutique (régime contrôlé en Phé et/ou traitement par BH4). Au sein des patients PCU, on pourra déterminer deux sous-groupes en fonction de la sensibilité ou non au BH4.
- L'hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP), définie par un taux de Phé compris entre 120 et 360 µmol/L ne nécessitant qu'une surveillance (PNDS, 2018).

En réalité, il existe un continuum allant des formes les plus modérées aux plus sévères.

Le taux de Phé à la naissance dépend du déficit enzymatique mais également du niveau de catabolisme du nouveau-né. Par conséquent, il ne permet pas de classer définitivement les nouveau-nés en PCU ou HMP, surtout pour les formes frontières avec des taux autour de 360 µmol/L. La surveillance des taux au cours des deux premières années (incluant la diversification alimentaire au cours de laquelle les apports protéiques vont augmenter) permettra de classer l'enfant en PCU ou HMP.

Les lésions neurologiques sont initialement réversibles. Ce n'est qu'après une exposition chronique à des taux de Phé élevés que ces lésions deviennent irréversibles.

### **Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie**

L'évolution naturelle de la PCU se fait vers l'installation de troubles neurologiques et cognitifs graves et irréversibles (PNDS, 2018) ; elle altère fortement la qualité de vie des patients notamment du fait des manifestations cliniques et des contraintes du régime diététique. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Le dépistage néonatal permet un traitement précoce qui seul, assure un développement normal.

Comme dans de nombreuses maladies métaboliques, il n'y a pas de stricte corrélation entre le génotype et le phénotype et il existe une grande hétérogénéité de l'expression clinique. Certains patients PCU auraient une intelligence normale sans traitement. L'histoire naturelle de la PCU peut être modifiée par l'influence de gènes modificateurs. Le pronostic intellectuel est en réalité lié aux taux intracérébraux de Phé dont les taux sanguins ne sont qu'un reflet infidèle.

Dans sa forme sévère et en absence de traitement, la PCU entraîne dans l'enfance, un retard de développement majeur avec des troubles du comportement, une agressivité, un autisme et une épilepsie. À cette symptomatologie neurologique prédominante, s'ajoute une atteinte cutanéophanérienne incluant un pseudo-eczéma sévère associé à des yeux clairs et une dépigmentation des cheveux et de la peau (déficit en mélanine qui est secondaire au déficit en tyrosine).

La forme la plus courante de la maladie est connue sous le nom de phénylcétonurie classique et se caractérise par des symptômes sévères. Une forme légère a aussi été décrite (PCU modérée), ainsi qu'une forme encore plus légère appelée hyperphénylalaninémie modérée (HPA modérée ou HPA non PCU). Un sous-ensemble de patients présentant des phénotypes plus légers s'est révélé sensible à la tétrahydrobioptérine (BH4), le cofacteur de la phénylalanine hydroxylase (HPA sensible à la BH4).

Le pronostic des patients est variable, mais favorable si la maladie est diagnostiquée tôt et traitée correctement. Il dépend de la qualité du contrôle métabolique (maintien du taux de Phé dans les intervalles recommandés) au long cours (Wiedemann A, 2020). En effet, même si les adultes gardent une intelligence normale, des complications neurologiques (tremblements, réflexes ostéotendineux vifs, troubles de coordination motrice, paraparésie spastique, épilepsie, ataxie, dystonie, cécité corticale, fatigabilité, céphalées, troubles de concentration ou de mémorisation...) et psychiatriques (anxiété,

dépression, phobies, idées paranoïaques, psychoses...) peuvent survenir chez les patients qui arrêtent leurs traitements. Certaines de ces atteintes sont réversibles après un retour à un contrôle métabolique strict.

## Épidémiologie

La prévalence de la phénylcétonurie montre des variations géographiques considérables. Elle varie de 8 (Japon) à 385 (Turquie) cas par million d'habitants. Elle est estimée à 1/10 000 naissances vivantes en Europe, avec un taux plus élevé dans certains pays (Irlande, Italie).

En France, la fréquence est connue grâce au dépistage néonatal systématique. A ce jour, plus de 39 millions des nouveau-nés ont bénéficié de ce dépistage en France. Sur la base du dernier rapport d'activité publié du Programme National du dépistage néonatal (CNCDN, 2023)<sup>5</sup>, l'incidence de la Phénylcétonurie à la naissance en France métropolitaine était de 1/14 386 en 2023 (47 enfants malades diagnostiqués)<sup>6</sup> ; en moyenne sur ces 10 dernières années elle a été d'environ 1/16 000.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Le taux de Phé au dépistage dépend de plusieurs facteurs : du type de mutation du gène de la PAH mais aussi de la quantité des apports alimentaires en Phé (lait maternel ou artificiel) mais aussi du niveau de catabolisme lié aux premiers jours de vie. Un traitement doit être instauré chez les patients dont le taux de Phé est supérieur à 360  $\mu\text{mol/L}$  à la naissance. L'objectif thérapeutique est alors de maintenir les taux de Phé entre 120 et 360  $\mu\text{mol/L}$ . Les approches thérapeutiques actuelles sont le régime contrôlé en Phé et le traitement par saproptérine.

Le traitement devra être débuté le plus rapidement possible, dès les premières semaines de vie, afin d'éviter les séquelles neurocognitives potentiellement graves liées à l'augmentation de la Phé. Celles-ci peuvent être irréversibles après les premiers mois ou premières années de vie selon la gravité de la maladie. L'efficacité du traitement précoce justifie le dépistage néonatal systématique de cette maladie. Le pronostic des patients est excellent si un contrôle métabolique optimal est obtenu dès la naissance et qu'il est maintenu tout au long de la vie.

En France, la prise en charge s'appuie sur le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour la phénylcétonurie, publié en 2018 par la Filière Maladies Rares. **Elle devra permettre un contrôle métabolique optimal, une bonne croissance chez les enfants, un développement psychomoteur normal tout en optimisant la qualité de vie de ces patients.** Les conséquences cliniques et en particulier neurologiques de la PCU étant directement liés au niveau de taux de 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.**

Le traitement (qu'il soit diététique ou médicamenteux) modifie le plus souvent l'alimentation de ces patients, et un suivi nutritionnel, au minimum annuel, devra être réalisé pour tous les patients. L'étude du statut osseux et un bilan neuropsychologique doivent faire partie, si possible, du suivi systématique de ces patients.

**Le traitement est un traitement à vie, afin d'éviter les complications neurologiques et psychiatriques qui sont de plus en plus décrites chez les patients adultes qui ont arrêté leur régime.**

<sup>5</sup> CNCDN. (2023). Programme National du dépistage néonatal. Disponible sur [https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2025/03/Rapport-Activite-2023\\_vf\\_20250310.pdf](https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2025/03/Rapport-Activite-2023_vf_20250310.pdf)

<sup>6</sup> Depuis 2018, les données de la phénylcétonurie ne sont plus présentées en distinguant les PCU classiques et les PCU atypiques (plus de distinction entre PCU classiques et PCU atypiques depuis 2016 en accord avec le consensus européen).

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. L'hyperphénylalaninémie avant et pendant la grossesse sont associés à un plus grand risque de fausse couche, de malformations congénitales majeures (telles qu'une microcéphalie et des malformations cardiaques majeures), de retard de croissance fœtale intra-utérine et de handicap intellectuel ultérieur avec QI faible. En cas d'hypophénylalaninémie pendant la grossesse, il existe un risque de retard de croissance fœtale intra-utérine.

Les patients ayant des taux > 600 µmol/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 µmol/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 propose de suivre le consensus européen de 2017<sup>7</sup> qui recommande les taux cibles suivants :

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

Des taux de Phé de 600-900 µmol/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 µmol/L, lorsque la rigueur du régime devient difficile à accepter. La présence de taux de Phé trop bas (< 120 µmol/L) doit faire suspecter une carence en Phé qui devra être corrigée.

A noter que ces taux cibles n'ont pas été modifiés dans la première révision des recommandations européennes publiées en 2025<sup>8</sup>. Les recommandations américaines sont quant à elles plus restrictives, avec une cible unique ≤ 360 µmol/L pour tous les groupes d'âge, y compris les adultes<sup>9</sup>.

En cas de diagnostic tardif (patient n'ayant pas été dépisté à la naissance), la mise en place d'un traitement peut améliorer l'état clinique des patients. Cette amélioration peut être d'ordre cognitif, jusque vers l'âge de 7 ans. Après 7 ans il est rarement observé une amélioration en termes de QI mais les bénéfices peuvent inclure une amélioration du comportement, de l'atteinte neurologique (amélioration de l'attention, de la mémorisation, meilleur équilibre de l'épilepsie, moins de tremblements), de l'état cutané et état respiratoire, ainsi que de la qualité de vie. Tous les patients ne tireront pas de bénéfices d'un traitement et il n'y a pas de facteur prédictif d'une réponse au traitement.

## Traitement diététique

Le but du traitement diététique est de maintenir les taux sanguins de Phé dans des limites non toxiques tout en assurant une croissance et un développement normaux. La Phé est un AA essentiel dont les taux circulants reflètent un équilibre entre les apports alimentaires de Phé, le métabolisme protéique endogène et le catabolisme de la Phé. 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 protéines. Les apports énergétiques seront ensuite complétés par

<sup>7</sup> Van Wegberg, A.M.J., et al., The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis, 2017. 12(1): p. 162.

<sup>8</sup> Van Wegberg AMJ. (2025). European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. Molecula Genetics and Metabolism, 145(2), 109125.

<sup>9</sup> Smith WE. (2025). Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in Medicine.

la prise d'aliments spéciaux hypoprotidiques. La sévérité du régime est fonction de la tolérance en Phé propre à chaque patient.

Ainsi chaque patient PCU a sa propre tolérance en Phé. La tolérance en Phé est définie par la quantité journalière maximale de Phé que le patient peut consommer tout en maintenant des taux de Phé dans la fourchette thérapeutique.

L'adolescence constitue une période-clé dans la prise en charge du patient PCU. Les taux de Phé devront rester  $\leq 600 \mu\text{mol/L}$  [ $10 \text{ mg/dL}$ ] après l'âge de 12 ans et il ne doit plus y avoir de relâchement du régime. La prise de mélange d'acides aminés reste nécessaire tant que les apports en protéines naturelles ne correspondent pas aux apports recommandés pour l'âge afin d'assurer une croissance optimale et un bon équilibre nutritionnel. L'adaptation du régime se fera en fonction de la tolérance du patient (avec ou sans BH4).

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 hypoprotidiques et des mélanges d'acides aminés chez les patients PCU sévères.

### Traitement médicamenteux

Un traitement médicamenteux par saproptérine (KUVAN)<sup>10</sup>, comprimés pour solution buvable, peut être instauré dès la naissance chez les patients identifiés comme répondeurs<sup>11</sup>, avec pour but de diminuer la concentration de phénylalanine et ainsi de permettre un régime moins strict, 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 disponible en France dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie** (autorisé dès la naissance chez les patients identifiés comme répondeurs à ce type de traitement). Le nombre de patients répondeurs à ce type de traitement est en pratique restreint car une activité résiduelle de la PAH est requise pour qu'il soit efficace, et se révèle rarement efficace dans les formes les plus sévères de la maladie.

Le test de réponse à la saproptérine doit être réalisé sur une période de deux semaines. Les patients les plus sensibles sont ceux qui ont une forme modérée de PCU. Néanmoins, on ne peut pas toujours prédire la sensibilité au BH4 uniquement sur la base de la tolérance en Phé ou du génotype. Le test de charge est donc parfois indispensable. Selon le PNDS, après une période de 2 semaines :

- Absence de diminution des taux de Phé ( $< 30 \%$ ) : le patient est considéré comme non répondeur,
- Les taux de Phé diminuent en dessous du seuil désiré pour l'âge, le patient pourra être traité par BH4,
- Les taux diminuent de plus de 30 % mais sans parvenir au seuil désiré pour l'âge (sensibilité partielle): un essai du traitement pourra être instauré avec une augmentation progressive des apports en protéines pour tester la tolérance maximale sous traitement. L'intérêt du traitement par BH4 devra être évalué au cas par cas en fonction de l'âge de l'enfant, de l'intensité de la réponse et de l'objectif thérapeutique qui dépend de l'âge du patient<sup>12</sup>.

<sup>10</sup> Avis de la commission de la Transparence pour KUVAN (saproptérine) du 4 février 2009 et du 16 décembre 2015.

<sup>11</sup> Patients répondeurs à un test de charge en tétrahydrobioptérine (BH4) : diminution d'au moins 30% de la phénylalaninémie 24h après la charge en BH4. Une fois passée la période néonatale, la sensibilité au BH4 sera évaluée en prenant en compte les résultats du génotype, si celui-ci est disponible.

<sup>12</sup> Selon le PNDS, pour que ce traitement soit maintenu, il faut que l'amélioration de la tolérance en Phé soit significative, ce qui doit correspondre à :

- Un maintien des taux de Phé sans régime dans les valeurs cibles pour l'âge,

A noter qu'un autre traitement, PALYNZIQ (pegvaliase), a obtenu une AMM en 2019 et un avis favorable au remboursement en 2020 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 µmol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques. Néanmoins ce traitement n'a jamais été commercialisé à ce jour.

### Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

La demande d'accès précoce de SEPHIENCE (sépiaptérine) porte sur l'indication « traitement des patients pédiatriques et adultes atteints de PCU et ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux de Phé >360 µmol/L jusqu'à 12 ans et >600 µmol/L à partir de 12 ans) **malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles** ».

Compte tenu du périmètre de la demande, les options thérapeutiques actuellement disponibles ne sont donc pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de SEPHIENCE (sépiaptérine), à savoir :

- KUVAN (dichlorhydrate de saproptérine)<sup>10</sup> comprimés pour solution buvable, du laboratoire BIOMARIN, dont l'indication AMM est le « traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez l'adulte et chez l'enfant atteints de phénylcétonurie (PCU) ou de déficit en tétrahydrobioptérine (BH4), identifiés comme répondeurs à ce type de traitement »,
- Un régime pauvre en phénylalanine associé à la prise de substituts protidiques sans phénylalanine, option thérapeutique non médicamenteuse.

**Il n'existe donc pas de comparateurs cliniquement pertinents à SEPHIENCE (sépiaptérine) dans le périmètre de la demande.**

A noter que PALYNZIQ (pegvaliase), du laboratoire BIOMARIN, dont l'indication AMM le traitement des patients âgés de 16 ans ou plus atteints de phénylcétonurie et présentant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins de phénylalanine supérieurs à 600 micromol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles, n'est à ce jour pas disponible en France (non inscrit sur les listes de remboursement malgré un avis favorable de la CT).

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement non couvert chez les patients pédiatriques et adultes atteints de PCU et ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux de Phé > 360 µmol/L jusqu'à 12 ans et > 600 µmol/L à partir de 12 ans) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles. Il existe un besoin médical à disposer de traitements permettant d'atteindre un contrôle métabolique optimal, de prévenir les complications notamment neurologiques et cognitives, tout en améliorant la qualité de vie des patients, et avec un profil de tolérance satisfaisant.**

- 
- Une augmentation de plus de 100 % des apports en protéines naturelles par rapport aux apports sans BH4 avec au moins 75 % des taux de Phé qui se maintiennent dans les valeurs désirées pour l'âge.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de SEPHIENCE (sépiaptérine) repose essentiellement sur 3 études cliniques réalisées chez des patients atteints de PCU :

- Une étude de phase 3 (APHENITY - PTC923-MD-003-PKU), considérée comme pivot pour l'AMM, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, ayant comparé la sépiaptérine à un placebo chez 110 enfants ( $\geq 2$  ans) et adultes ;
- Une étude de phase 3 (AMPLIPHY - PTC923-PKU-301)<sup>13</sup> multicentrique, randomisée, en ouvert, ayant comparé la sépiaptérine à la saproptérine (KUVAN) selon un schéma en cross-over, chez 62 enfants ( $\geq 2$  ans) et adultes (dont 3 en France) ;
- Une étude de phase 3 (PTC923-MD-004-PKU), mono-bras en ouvert, dont l'objectif est l'évaluation de la tolérance à long terme de la sépiaptérine et son impact sur la tolérance en Phé dans le cadre du régime alimentaire chez 169 enfants (dès la naissance) et adultes dont des patients issus de l'étude APHENITY.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Étude APHENITY (PTC923-MD-003-PKU)

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3 comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique<sup>14</sup>, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de la sépiaptérine par rapport au placebo en termes de réduction des taux sanguins de phénylalanine (Phé) chez des patients de tous âges atteints de PCU après 6 semaines de traitement.

Les patients devaient notamment répondre aux critères de sélection suivants :

- Taux sanguin de Phé sous traitement actuel  $\geq 360$   $\mu\text{mol/L}$ , à tout moment pendant la période de sélection, et taux sanguin de Phé non contrôlé, défini dans l'étude par un taux  $\geq 360$   $\mu\text{mol/L}$  sous traitement actuel en prenant la moyenne des 3 taux sanguins de Phé les plus récents issus des antécédents médicaux des patients (période de sélection incluse),
- Diagnostic clinique de PCU avec hyperphénylalaninémie (HPA) confirmée par des antécédents médicaux d'au moins 2 mesures de taux sanguins de Phé  $\geq 600$   $\mu\text{mol/L}$ ,
- Toute forme de déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH) ; toutefois, les patients atteints d'une « PCU classique » diagnostiquée biochimiquement, définie par des concentrations sanguines de Phé  $\geq 1200$   $\mu\text{mol/L}$  à la naissance ou dans les antécédents médicaux, étaient limités à 20% de la population totale de l'étude,
- Absence de traitement concomitant par KUVAN (saproptérine) ou PALYNZIQ (pegvaliase) ou de refus d'arrêter l'un de ces traitements,
- Absence de diagnostic confirmé de déficit primaire en BH4.

Cette étude se déroulait en 2 parties :

- Partie 1 : période de traitement de 14 jours, en ouvert, dont l'objectif était d'identifier les patients répondeurs au traitement par sépiaptérine.

<sup>13</sup> Les résultats de cette étude n'étaient pas disponibles au moment de l'octroi de l'AMM. Ils ont été déposés postérieurement auprès de l'EMA et ont fait l'objet d'un rapport d'évaluation ad-hoc.

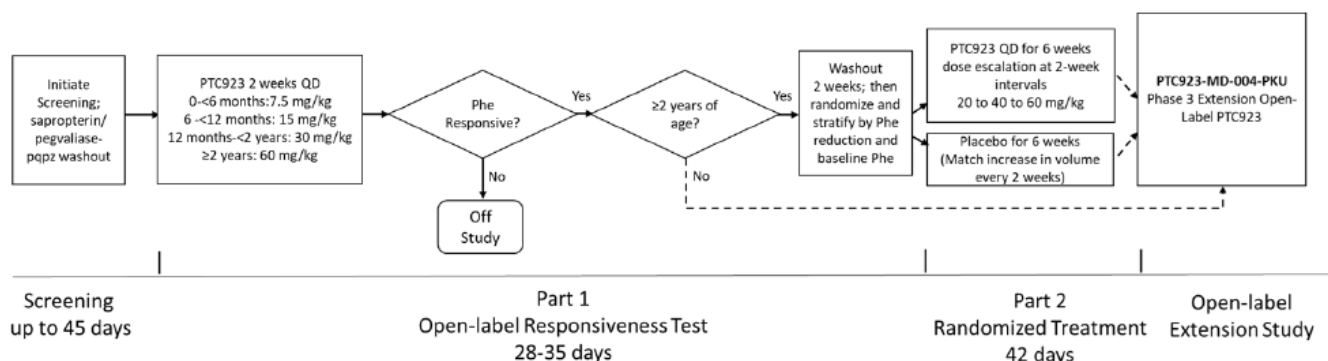
<sup>14</sup> Etude conduite dans 34 centres dans 13 pays n'incluant pas la France (Allemagne, Australie, Brésil, Canada, Danemark, Espagne, Etats-Unis, Géorgie, Italie, Mexique, Portugal, Royaume-Uni et Turquie).

- Partie 2 : période de traitement randomisée versus placebo, en double aveugle, pour les patients identifiés comme répondeurs dans la partie 1.

La durée de la phase 2 randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 6 semaines (42 jours). Les patients pouvaient ensuite intégrer une étude de suivi de la tolérance en ouvert (étude PTC923-MD-004-PKU) pour recevoir la sépiaptérine pendant une durée minimale d'un an et pouvant aller jusqu'à 4 ans ou jusqu'à ce que le dernier patient inclus dans l'étude ait terminé la période d'un an minimum.

L'étude a débuté le 30/09/2021 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 11/05/2023 (date de l'extraction des données).

Figure 1. Schéma de l'étude APHENITY



A noter que les patients traités par PALYNZIQ (pegvaliase) ou KUVAN (saproptérine) à l'entrée de la période de sélection devaient arrêter leur traitement pour pouvoir entrer dans la partie 1 de l'étude. Une période de washout de 30 ou 7 jours était nécessaire respectivement.

## Traitements reçus

### Partie 1 : période de traitement visant à identifier les patients répondeurs à la sépiaptérine

Au total 187 patients ont été sélectionnés, parmi lesquels 30 n'étaient pas éligibles, principalement en raison de leur taux sanguin de Phé qui était inférieur à 360  $\mu\text{mol/L}$ . Ainsi 157 patients sont entrés dans la partie 1 de l'étude et ont reçu de la sépiaptérine.

Tous les patients ont reçu une dose quotidienne unique de sépiaptérine pendant 14 jours en fonction de leur âge : 7,5 mg/kg (patients < 6 mois), 15 mg/kg (patients âgés de 6 à < 12 mois), 30 mg/kg (patients âgés de 12 mois à < 2 ans) ou 60 mg/kg (patients  $\geq$  2 ans).

**Les patients étaient considérés comme répondeurs à la sépiaptérine s'il était observé une réduction  $\geq$  15% des taux sanguins de Phé par rapport à la valeur initiale à l'issue des 14 jours de traitement<sup>15</sup>.**

Pour les patients ayant complété la partie 1 et identifiés comme répondeurs :

- Ceux âgés de 2 ans et plus pouvaient intégrer la partie 2 de l'étude, après une phase de washout d'une durée minimum de 14 jours.
- Ceux âgés de moins de 2 ans entraient directement dans l'étude de suivi en ouvert (PTC923-MD-004-PKU).

<sup>15</sup> Selon le PNDS, l'interprétation du test à la saproptérine (KUVAN et génériques) à l'issue des 2 semaines de traitement est la suivante :

- Absence de diminution des taux de Phé (< 30 %) : le patient est considéré comme non répondeur,
- Les taux de Phé diminuent en dessous du seuil désiré pour l'âge : le patient pourra être traité par BH4,
- Les taux diminuent de plus de 30 % mais sans parvenir au seuil désiré pour l'âge : un essai de traitement pourra être instauré avec une augmentation progressive des apports en protéines pour tester la tolérance maximale sous traitement.

## Partie 2 : période de traitement, en double aveugle, versus placebo (42 jours)

Un total de 110 patients, uniquement âgés de 2 ans et plus, a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe sépiaptérine (**escalade de dose de sépiaptérine non recommandée dans la rubrique posologie du RCP en vigueur**) :
  - Dose de 20 mg/kg/jour administrée per os de J1 à J14,
  - Dose de 40 mg/kg/jour administrée per os de J15 à J28,
  - Dose de 60 mg/kg/jour administrée per os de J29 à J42.
- Groupe placebo : placebo administré per os tous les jours pour simuler l'escalade de dose de 20 à 40 puis 60 mg/kg.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Diminution moyenne du taux sanguin de Phé pendant la partie 1 :  $\geq 15\%$  à  $< 30\%$  *versus*  $\geq 30\%$ ,
- Taux sanguin de phénylalanine à l'inclusion :  $< 600 \mu\text{mol/l}$  *versus*  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ .

Tous les patients devaient maintenir leur régime alimentaire sans modification pendant toute la durée de l'étude.

### Populations d'analyse

L'analyse principale d'efficacité était réalisée sur la population PAS (Primary Analysis Set) définie par l'ensemble des patients présentant une réduction  $\geq 30\%$  des taux sanguins de Phé durant la partie 1 de l'étude qui ont été randomisés et qui ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude durant la partie 2 de l'étude<sup>16</sup>. Il s'agit d'une sous-population de la population FAS (Full Analysis Set) définie comme l'ensemble des patients inclus dans la partie 2 et ayant reçu au moins 1 dose de traitement.

Le plan d'analyse statistique prévoyait des analyses de sensibilité sur le critère principal de jugement, notamment dans la population Per Protocol (à la fois dans la sous-population PAS et dans la population FAS), selon différentes méthodes de gestion des données manquantes, et avec exclusion ("set to missing") des valeurs après changement de régime diététique.

### Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du taux sanguin de phénylalanine entre l'inclusion (moyenne entre J-1 et J1 pré-administration) et les semaines 5 et 6 (moyenne sur une période de 2 semaines) dans la partie 2 de l'étude dans la population PAS.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient :

1. Le critère principal dans la population FAS,

<sup>16</sup> Le nombre de patients à inclure pour l'analyse du critère principal dans la population d'analyse principale (tous les patients ayant eu une réduction  $\geq 30\%$  du taux sanguin de phénylalanine durant la partie 1 de l'étude et qui ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude durant la partie 2 de l'étude) a été estimé à 80 afin de mettre en évidence une différence de réduction du taux sanguin de phénylalanine de  $250 \mu\text{mol/L}$  entre la sépiaptérine et le placebo dans la partie 2, avec une puissance de 95%, en prenant en compte un écart-type de  $250 \mu\text{mol/L}$  et une erreur de type I de 0,05.

Le nombre de patients à inclure pour l'analyse du critère principal pour tous les patients inclus dans la partie 2 de l'étude a été estimé à 106 afin de mettre en évidence une différence de réduction du taux sanguin de phénylalanine de  $200 \mu\text{mol/L}$  entre la sépiaptérine et le placebo dans la partie 2, avec une puissance de 95%, en prenant en compte un écart-type de  $250 \mu\text{mol/L}$  et une erreur de type I de 0,05. Cette taille d'échantillon supposait également qu'environ 60% des patients âgés de 2 ans ou plus inclus dans la partie 1 présenteraient une réduction  $\geq 15\%$  du taux sanguin de phénylalanine.

2. Le pourcentage de patients ayant un taux sanguin de phénylalanine à l'inclusion  $\geq 600 \mu\text{mol/L}$  atteignant un taux sanguin de phénylalanine  $< 600 \mu\text{mol/L}$  à la fin de la partie 2 dans la population PAS,
3. Le pourcentage de patients ayant un taux sanguin de phénylalanine à l'inclusion  $\geq 360 \mu\text{mol/L}$  atteignant un taux sanguin de phénylalanine  $< 360 \mu\text{mol/L}$  à la fin de la partie 2 dans la population PAS,
4. Le critère secondaire 2 dans la population FAS,
5. Le critère secondaire 3 dans la population FAS.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires.

A noter que le pourcentage de patients atteignant les taux cibles de Phé recommandés en fonction de l'âge des patients, critère cliniquement pertinent, a été analysé de façon post-hoc.

### Analyses en sous-groupes

Plusieurs analyses en sous-groupes du critère principal étaient définies dans le plan d'analyse statistique, notamment (population PAS) :

- Sexe (homme, femme) ;
- Groupe d'âge :
  - $< 18$  ans,  $\geq 18$  ans ;
  - 2 à 5 ans, 6 à 11 ans, 12 à 18 ans,  $\geq 18$  ans ;
- Réponse au test au BH4 (oui, non) ;
- Patients traités à l'inclusion (pegvaliase, saproptérine, non pré-traité) ;
- PCU classique diagnostiquée biochimiquement (oui, non) ;
- Taux sanguin de phénylalanine à l'inclusion dans la partie 2
  - $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ ,  $< 600 \mu\text{mol/L}$
  - $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ ,  $< 360 \mu\text{mol/L}$

Dans la population FAS, une analyse supplémentaire en sous-groupe était prévue selon la réduction des taux sanguins de phénylalanine dans la partie 1 ( $\geq 15\%$  à  $< 30\%$ ,  $\geq 30\%$ ).

**Ces analyses étaient descriptives, sans test d'interaction prévu au protocole.**

### Population de l'étude

#### Effectifs évalués

Un total de 157 patients est entré dans la phase 1 de l'étude. A l'issue de cette phase :

- 115 patients (73%) ont été considérés comme répondeurs (réduction Phé  $\geq 15\%$ ) :
  - **110 (70%) ont été randomisés dans la partie 2 de l'étude, tous âgés de 2 ans et plus conformément au protocole (population FAS),**
  - 5 sont sortis de l'étude : 2 pour intégrer l'étude de suivi du fait de leur âge ( $< 2$  ans), et 3 pour retrait de consentement ( $\geq 2$  ans).
- 41 patients (26%) ont été considérés comme non répondeurs et 1 patient a retiré son consentement après la 1<sup>ère</sup> administration.

Parmi les 110 patients randomisés dans la partie 2 (56 dans le groupe sepiapterine et 54 dans le groupe placebo) :

- 98 ont été inclus dans l'analyse principale dite « PAS » (49 patients dans chaque groupe), soit 89,1% (98/110) des patients randomisés dans la partie 2 et 64% (98/154) des patients âgés de 2 ans et plus inclus dans la partie 1.
- 12 patients n'ont pas été retenus dans l'analyse principale en raison du fait d'une réduction comprise entre  $\geq 15\%$  et  $< 30\%$  du taux sanguin de Phé pendant la phase 1.

Les taux de réponse à la sépiaptérine au cours de la partie 1 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Taux de réponse à la sépiaptérine (population de tolérance) – Etude APHENITY (partie 1)

| Patients répondeurs tels que définis dans l'étude : réduction $\geq 15\%$ du taux sanguin de Phé | % de répondeurs (n/N) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Population totale                                                                                | 73,1% (114/156)       |
| Patients atteints de PCU classique                                                               | 45,7% (16/35)         |
| Patients non répondeurs au BH4 synthétique (saproptérine)*                                       | 53,6% (30/56)         |
| Réduction $\geq 30\%$ du taux sanguin de Phé (seuil retenu pour la population PAS)               | % de répondeurs (n/N) |
| Population totale                                                                                | 66% (103/156)         |
| Patients atteints de PCU classique                                                               | 45% (16/35)           |
| Patients non répondeurs au BH4 synthétique (saproptérine)*                                       | 43% (24/56)           |

\* L'information était manquante pour 40,1% (63/156) des patients inclus.

Parmi les 27 patients qui étaient traités par saproptérine au moment de la phase de sélection (n=27) et qui sont entrés dans la partie 1 de l'étude après une période de washout de 7 jours :

- 85,2% (22/27) ont obtenu une **réduction  $\geq 30\%$**  de leur taux sanguin de Phé après 14 jours de traitement par sépiaptérine ;
- 88,9% (24/27) ont obtenu une **réduction  $\geq 15\%$**  de leur taux sanguin de Phé après 14 jours de traitement par sépiaptérine.

### Principales caractéristiques des patients

A l'inclusion dans la phase 2 de l'étude, les caractéristiques démographiques des patients randomisés (population FAS, n=110) étaient globalement comparables dans les 2 groupes, avec néanmoins des patients plus jeunes dans le groupe sépiaptérine que le groupe placebo : âge moyen 16,5 ans versus 18,4 ans (médiane 13,0 versus 15,0), avec 24 enfants (42,9%) versus 15 (27,8%) âgés de 2 à  $< 12$  ans. A noter que les patients non inclus dans la partie 2 (n=47) avaient un âge moyen de 18,4 ans.

S'agissant des caractéristiques cliniques des patients randomisés (population FAS, n=110), près des 2/3 avaient un diagnostic de PCU à la naissance, et les taux moyens de Phé pendant la phase de sélection étaient de 620,9  $\mu\text{mol/L}$  (médiane : 584,4 ; min-max : 310,3 - 1333,6). Les patients atteints d'une PCU définie comme « classique » selon le protocole, à savoir avec un taux sanguin de Phé  $\geq 1200 \mu\text{mol/L}$  au diagnostic ou documenté dans l'histoire médicale, représentaient 17,3% des patients (recrutement limité à 20% par le protocole).

Ces caractéristiques étaient globalement comparables entre les 2 groupes, en notant néanmoins des déséquilibres en termes de :

- Patients atteints de « PCU classique », forme la plus sévère de PCU : 14,3% dans le groupe sépiaptérine versus 20,4% dans le groupe placebo,
- Patients ayant déjà été traités par saproptérine avant l'étude : 58,9% versus 44,4%,
- Patients traités par saproptérine pendant la phase de sélection : 28,6% versus 13,0%,

- Patients répondeurs au test au BH4 synthétique (saproptérine) : 42,9% versus 24,1%. A noter que cette information était manquante pour une part importante des patients, notamment dans le groupe placebo (51,8% versus 28,6% dans le groupe sépiaptérine).

S'agissant du statut répondeur ou non au BH4 synthétique (saproptérine), l'information n'était disponible que pour 59,9% des patients inclus dans la phase 1 (94/157) et 61,2% (60/98) de ceux inclus dans la population PAS. **Parmi les patients inclus dans la population PAS :**

- **Groupe sépiaptérine : 26,5% (13/49) étaient non répondeurs au BH4, 42,9% (21/49) étaient répondeurs, et l'information était manquante pour 30,6% (15/49) ;**
- **Groupe placebo : 20,4% (10/49) étaient non répondeurs au BH4, 26,5% (13/49) étaient répondeurs, et l'information était manquante pour 53,1% (26/49).**

On peut par ailleurs noter une certaine hétérogénéité inter-patients en termes de taux sanguin de Phé à l'inclusion ou d'apport protéiques prescrits.

Selon les critères définis par le PNDS, les patients non contrôlés (taux supérieur à la cible thérapeutique) à l'inclusion dans la phase de sélection représentaient (population PAS) 100% des patients < 12 ans et 58,1% des patients ≥ 12 ans. Parmi les patients traités par saproptérine à l'inclusion, tous les patients < 12 ans et 78,6% des patients ≥ 12 ans avaient un taux supérieur à la cible thérapeutique.

**Tableau 2. Caractéristiques cliniques à l'inclusion dans la partie 1 (Population de tolérance) – Etude APHENITY**

| Paramètres                                                                           | Patients ayant participé uniquement à la partie 1 (N=47) | Patients ayant été randomisés et traités dans la partie 2 (FAS) |                        |                         | Patients traités Total (N=157) |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------------|
|                                                                                      |                                                          | Sépiaptérine (N=56)                                             | Placebo (N=54)         | Total (N=110)           |                                |
| Catégorie d'âge, n (%)                                                               |                                                          |                                                                 |                        |                         |                                |
| ≥ 1 - < 2 ans                                                                        | 3 (6,4)                                                  | 0                                                               | 0                      | 0                       | 3 (1,9)                        |
| ≥ 2 - < 6 ans                                                                        | 5 (10,6)                                                 | 7 (12,5)                                                        | 3 (5,6)                | 10 (9,1)                | 15 (9,6)                       |
| ≥ 6 - < 12 ans                                                                       | 11 (23,4)                                                | 17 (30,4)                                                       | 12 (22,2)              | 29 (26,4)               | 40 (25,5)                      |
| ≥ 12 - < 18 ans                                                                      | 10 (21,3)                                                | 14 (25,0)                                                       | 19 (35,2)              | 33 (30,0)               | 43 (27,4)                      |
| ≥ 18 ans                                                                             | 18 (38,3)                                                | 18 (32,1)                                                       | 20 (37,0)              | 38 (34,5)               | 56 (35,7)                      |
| PCU diagnostiquée à la naissance, n (%)                                              |                                                          |                                                                 |                        |                         |                                |
| Oui                                                                                  | 36 (76,6)                                                | 38 (67,9)                                                       | 34 (63,0)              | 72 (65,5)               | 108 (68,8)                     |
| Non                                                                                  | 11 (23,4)                                                | 18 (32,1)                                                       | 20 (37,0)              | 38 (34,5)               | 49 (31,2)                      |
| Patients atteints de PCU classique, n (%)                                            |                                                          |                                                                 |                        |                         |                                |
| Oui                                                                                  | 17 (36,2)                                                | 8 (14,3)                                                        | 11 (20,4)              | 19 (17,3)               | 36 (22,9)                      |
| Non                                                                                  | 30 (63,8)                                                | 48 (85,7)                                                       | 43 (79,6)              | 91 (82,7)               | 121 (77,1)                     |
| PCU Classique Taux de Phé (µmol/L)                                                   |                                                          |                                                                 |                        |                         |                                |
| n                                                                                    | 17                                                       | 8                                                               | 11                     | 19                      | 36                             |
| Moyenne (écart-type)                                                                 | 1495,8 (641,18)                                          | 1755,8 (1171,72)                                                | 1776,0 (511,15)        | 1765,5 (824,12)         | 1639,2 (745,75)                |
| Médiane (Min ; Max)                                                                  | 1452,0 (0 ; 2568)                                        | 1251,0 (1100 ; 4600)                                            | 1872,0 (705 ; 2526)    | 1580,0 (705 ; 4600)     | 1528,5 (0 ; 4600)              |
| Apport protéique journalier prescrit (g)                                             |                                                          |                                                                 |                        |                         |                                |
| n                                                                                    | 44                                                       | 54                                                              | 52                     | 106                     | 150                            |
| Moyenne (écart-type)                                                                 | 50,44 (47,312)                                           | 41,79 (28,763)                                                  | 50,05 (30,39)          | 45,84 (29,724)          | 47,19 35,679)                  |
| Médiane (Min ; Max)                                                                  | 40,50 (3,0 ; 255,0)                                      | 38,08 (0,0 ; 122,2)                                             | 49,0 (3,0 ; 114,0)     | 43,58 (0,0 ; 122,2)     | 42,00 (0,0 ; 255,0)            |
| Taux sanguin de Phé pendant la phase de sélection (µmol/L)*                          |                                                          |                                                                 |                        |                         |                                |
| n                                                                                    | 21                                                       | 26                                                              | 26                     | 52                      | 73                             |
| Moyenne (écart-type)                                                                 | 629,10 (183,582)                                         | 649,38 (219,687)                                                | 592,46 (185,039)       | 620,92 (203,145)        | 623,27 (196,487)               |
| Médiane (Min ; Max)                                                                  | 559,0 (405,5 ; 1088,5)                                   | 594,65 (409,0 ; 1333,6)                                         | 583,35 (310,3 ; 955,1) | 584,50 (310,3 ; 1333,6) | 582,30 (310,3 ; 1333,6)        |
| Patients traités par pegvaliase ou saproptérine avant l'étude                        |                                                          |                                                                 |                        |                         |                                |
| Non                                                                                  | 24 (51,1)                                                | 23 (41,1)                                                       | 29 (53,7)              | 52 (47,3)               | 76 (48,4)                      |
| Oui                                                                                  | 23 (48,9)                                                | 33 (58,9)                                                       | 25 (46,3)              | 58 (52,7)               | 81 (51,6)                      |
| Pegvaliase                                                                           | 0                                                        | 0                                                               | 1 (1,9)                | 1 (0,9)                 | 1 (0,6)                        |
| Saproptérine                                                                         | 23 (48,9)                                                | 33 (58,9)                                                       | 24 (44,4)              | 57 (51,8)               | 80 (51,0)                      |
| Patients traités par pegvaliase ou saproptérine pendant la phase de sélection, n (%) |                                                          |                                                                 |                        |                         |                                |
| Pegvaliase                                                                           | 0                                                        | 0                                                               | 1 (1,9%)               | 1 (0,9%)                | 1 (0,6%)                       |
| Saproptérine                                                                         | 4 (8,5%)                                                 | 16 (28,6%)                                                      | 7 (13,0%)              | 23 (20,9%)              | 27 (17,2%)                     |

| Répondeurs au test au BH4 |             |            |            |                   |            |
|---------------------------|-------------|------------|------------|-------------------|------------|
| Non                       | 27 (57,4%)  | 16 (28,6%) | 13 (24,1%) | <b>29 (26,4%)</b> | 56 (35,7%) |
| Oui                       | 1 (2,1%)    | 24 (42,9%) | 13 (24,1%) | <b>37 (33,6%)</b> | 38 (24,2%) |
| Non disponible            | 19 (40,5 %) | 16 (28,6%) | 28 (51,8%) | <b>43 (40,0%)</b> | 63 (40,1%) |

## Résultats sur le critère de jugement principal

La sépiaptérine a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du taux sanguin de Phé entre l'inclusion et les semaines 5 et 6, avec une différence moyenne entre les groupes estimée à -395,9 µmol/l selon la méthode des moindres carrés. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Variation moyenne des taux sanguins de Phé (µmol/L) entre l'inclusion et les semaines 5 et 6 dans la partie 2 (population d'analyse principale) – Etude APHENITY

|                                                                                      | SEPHIENCE<br>(sépiaptérine)<br>(N=49)                            | Placebo<br>(N=49) |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Valeurs à l'inclusion</b>                                                         |                                                                  |                   |
| n                                                                                    | 49                                                               | 49                |
| Moyenne (écart-type)                                                                 | 646,11 (253,007)                                                 | 654,04 (261,542)  |
| <b>Valeurs aux semaines 5 et 6</b>                                                   |                                                                  |                   |
| n                                                                                    | 49                                                               | 49                |
| Moyenne (écart-type)                                                                 | 236,04 (174,942)                                                 | 637,85 (259,886)  |
| Variation moyenne par rapport à l'inclusion, µmol/L (écart-type)                     | -410,07 (204,442)                                                | -16,19 (198,642)  |
| <b>Moyenne des moindres carrés de la variation moyenne par rapport à l'inclusion</b> |                                                                  |                   |
| Moyenne des moindres carrés (écart-type)                                             | -415,75 (24,066)                                                 | -19,88 (24,223)   |
| IC 95%                                                                               | (-463,52 ; -367,97)                                              | (-67,97 ; 28,21)  |
| <b>Différence sépiaptérine versus placebo</b>                                        | <b>-395,87 (IC 95% : -463,07 ; -328,66)</b><br><b>p&lt;0,001</b> |                   |

A noter que les résultats des différentes analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale, que ce soit dans la population PAS ou FAS, montrant un bénéfice de la sépiaptérine versus placebo dans l'ensemble des sous-groupes notamment selon l'âge. Néanmoins ces analyses suggèrent que le bénéfice pourrait être moindre chez les patients avec un taux sanguin de Phé < 600 µmol/l à l'inclusion dans la partie 2 en comparaison à ceux avec un taux ≥ 600 µmol/L (critère de stratification), de même pour les patients non répondeurs au test au BH4 (saproptérine) en comparaison à ceux répondeurs, et chez ceux non traités par BH4 (saproptérine) à l'inclusion dans la phase de screening en comparaison à ceux traités. Néanmoins, s'agissant d'analyses exploratoires sur de faibles effectifs et en l'absence de test d'interaction, aucune conclusion robuste ne peut être tirée de ces résultats.

Les analyses en sous-groupes selon le second critère de stratification, à savoir la diminution moyenne du taux sanguin de Phé pendant la partie 1 (≥ 15% à < 30% versus ≥ 30%) n'ont pas été présentées dans le CSR.

Figure 2. Forest Plot : Variation moyenne des taux sanguins de Phé (µmol/L) entre l'inclusion et les semaines 5 et 6 dans la partie 2 dans les sous-groupes (Population d'analyse principale) – Etude APHENITY

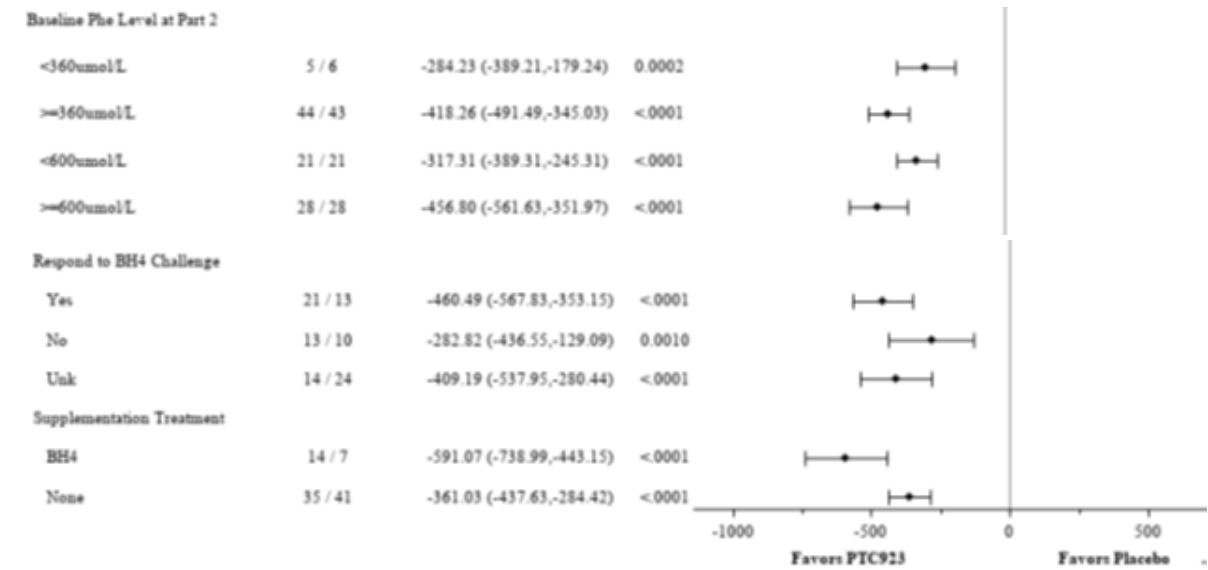
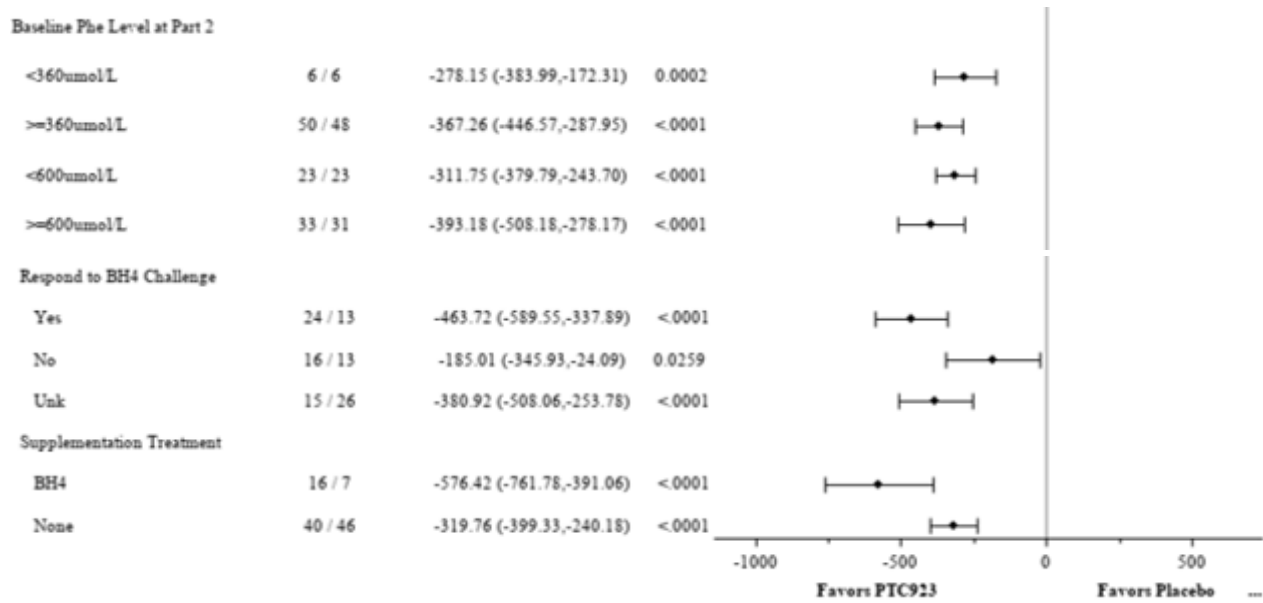


Figure 3. Forest Plot : Variation moyenne des taux sanguins de Phé (µmol/L) entre l'inclusion et les semaines 5 et 6 dans la partie 2 dans les sous-groupes (Population FAS) – Etude APHENITY



Les résultats de l'ensemble des analyses de sensibilité (population PP, méthodes alternatives d'imputation des données manquantes) ont également été cohérents avec les résultats de l'analyse principale.

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

1. Analyse du critère principal dans la population FAS

Les résultats de l'analyse secondaire dans la population FAS (patients avec réduction moyenne ≥ 15% du taux sanguin de Phé pendant la partie 1) ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale, avec une différence entre les groupes en faveur de la sépiaptérine de -354,9 µmol/L (cf. Tableau Tableau 4. Variation moyenne des taux sanguins de Phé (µmol/L) entre l'inclusion et les semaines 5 et 6 dans la partie 2 (population FAS) – Etude APHENITY.

**Tableau 4. Variation moyenne des taux sanguins de Phé (µmol/L) entre l'inclusion et les semaines 5 et 6 dans la partie 2 (population FAS) – Etude APHENITY**

|                                                                                      | SEPHIENCE<br>(sépiaptérine)<br>(N=56) | Placebo<br>(N=54) | Différencesépiapté-<br>rine vs. placebo | P value           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| <b>Valeurs à l'inclusion</b>                                                         |                                       |                   |                                         |                   |
| n                                                                                    | 56                                    | 54                |                                         |                   |
| Moyenne (écart-type)                                                                 | 645,59 (246,085)                      | 667,81 (264,574)  |                                         |                   |
| <b>Valeurs aux semaines 5 et 6</b>                                                   |                                       |                   |                                         |                   |
| n                                                                                    | 56                                    | 54                |                                         |                   |
| Moyenne (écart-type)                                                                 | 280,74 (236,964)                      | 641,54 (270,157)  |                                         |                   |
| Variation moyenne par rapport à l'inclusion<br>(écart-type)                          | -364,84 (244,997)                     | -26,27 (199,384)  |                                         |                   |
| <b>Moyenne des moindres carrés de la variation moyenne par rapport à l'inclusion</b> |                                       |                   |                                         |                   |
| Moyenne des moindres carrés (écart-type)                                             | -289,59 (31,528)                      | 65,31 (32,958)    | <b>-354,90 (36,435)</b>                 | <b>&lt;0,0001</b> |
| IC 95%                                                                               | (-352,00 ; -227,18)                   | (0,07 ; 130,54)   | <b>(-427,14 ; -282,66)</b>              |                   |

## 2. Pourcentage de patients ayant un taux sanguin de phénylalanine à l'inclusion $\geq 600$ µmol/L atteignant un taux sanguin de phénylalanine $< 600$ µmol/L à la fin de la partie 2 dans la population PAS

Le pourcentage de patients avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 600$  µmol/L (n=58/98) ayant atteint un taux sanguin de Phé  $< 600$  µmol/L à la fin de la partie 2 a été plus élevé dans le groupe sépiaptérine (92,9%) que dans le groupe placebo (30,0%) dans la population d'analyse principale (cf. Tableau 5).

**Tableau 5. Pourcentage de patients ayant un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 600$  µmol/L atteignant un taux sanguin de Phé  $< 600$  µmol/L à la fin de la partie 2 (Population d'analyse principale) – Etude APHENITY**

|                                         | Sépiaptérine<br>(N=28)              | Placebo<br>(N=30)                  | Odds Ratio*<br>[IC 95%]<br>Sépiaptérine vs. Placebo | P value           |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Semaines 5 et 6</b>                  |                                     |                                    |                                                     |                   |
| n                                       | 28                                  | 30                                 |                                                     |                   |
| Atteinte de la cible, n (%)<br>[IC 95%] | <b>26 (92,9)</b><br>[76,50 ; 99,12] | <b>9 (30,0)</b><br>[14,73 ; 49,40] | <b>30,33</b><br><b>[5,30 ; 294,24]</b>              | <b>&lt;0,0001</b> |
| Cible non atteinte, n (%)<br>[IC 95%]   | 2 (7,1)<br>[0,88 ; 23,50]           | 21 (70,0)<br>[50,60 ; 85,27]       |                                                     |                   |

\* L'odds ratio a été obtenu en utilisant le test du  $\chi^2$

## 3. Proportion de patients ayant un taux sanguin de phénylalanine à l'inclusion $\geq 360$ µmol/L atteignant un taux sanguin de phénylalanine $< 360$ µmol/L à la fin de la partie 2 dans la population PAS,

Le pourcentage de patients avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 360$  µmol/L ayant atteint un taux sanguin de Phé  $< 360$  µmol/L à la fin de la partie 2 a été plus élevé dans le groupe sépiaptérine (84,1%) que dans le groupe placebo (9,3%) dans la population d'analyse principale (cf. Tableau 6).

**Tableau 6. Pourcentage de patients ayant un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 360 \mu\text{mol/L}$  atteignant un taux sanguin de Phé  $< 360 \mu\text{mol/L}$  à la fin de la partie 2 (Population d'analyse principale) – Etude APHENITY**

|                                         | <b>SEPHIENCE<br/>(sépiaptérine)<br/>(N=44)</b> | <b>Placebo<br/>(N=43)</b>        | <b>Odds Ratio*<br/>[IC 95%]<br/>Sépiaptérine vs. Placebo</b> | <b>P value</b>    |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Semaines 5 et 6</b>                  |                                                |                                  |                                                              |                   |
| n                                       | 44                                             | 43                               |                                                              |                   |
| Atteinte de la cible, n (%)<br>[IC 95%] | <b>37 (84,1)</b><br>[69,93 ; 93,36]            | <b>4 (9,3)</b><br>[2,59 ; 22,14] | <b>51,54</b><br><b>[12,28 ; 245,34]</b>                      | <b>&lt;0,0001</b> |
| Cible non atteinte, n (%)<br>[IC 95%]   | 7 (15,9)<br>[6,64 ; 30,07]                     | 39 (90,7)<br>[77,86 ; 97,41]     |                                                              |                   |

\* L'odds ratio a été obtenu en utilisant le test du  $\chi^2$

#### 4. Analyse du critère secondaire 2 dans la population FAS

Comme dans la population PAS, le pourcentage de patients avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 600 \mu\text{mol/L}$  (n=65/110) ayant atteint un taux sanguin de Phé  $< 600 \mu\text{mol/L}$  à la fin de la partie 2 a été plus élevé dans le groupe sépiaptérine (81,3%) que dans le groupe placebo (30,3%) dans la population d'analyse principale. L'Odds Ratio est apparu plus faible que dans la population PAS (OR=10,68 ; IC95% : [2,76 ; 41,27] ; p<0,0001).

#### 5. Analyse du critère secondaire 3 dans la population FAS

Comme dans la population PAS, le pourcentage de patients avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 360 \mu\text{mol/L}$  (n=87/110) ayant atteint un taux sanguin de Phé  $< 360 \mu\text{mol/L}$  à la fin de la partie 2 a été plus élevé dans le groupe sépiaptérine (78,0%) que dans le groupe placebo (10,4%) dans la population d'analyse principale. L'Odds Ratio est apparu plus faible que dans la population PAS (OR=25,26 ; IC95% : [7,71 ; 82,74] ; p<0,0001).

### Analyses complémentaires

Deux analyses post-hoc ont été conduites par le laboratoire, dont les résultats sont présentés ci-après.

#### Proportion de patients atteignant les taux cibles de Phé recommandés

Sur les 98 patients inclus dans la population PAS, 67 patients soit 68% de la population (37 patients  $\geq 12$  ans et 30 âgés  $< 12$  ans) avaient des taux de Phé à l'inclusion dans la phase 2 supérieurs aux taux cibles recommandés par le PNDS et les recommandations européennes. Après 6 semaines de traitement, les résultats suggèrent davantage de patients ayant atteint les taux cibles dans le groupe sépiaptérine que dans le groupe placebo.

**Tableau 7. Pourcentage de patients atteignant les taux cibles de Phé recommandés en fonction de l'âge à la fin de la partie 2 (Population d'analyse principale) – Etude APHENITY**

|                                                                                                                                                                                                                                            | SEPHIENCE<br>(sépiaptérine)         | Placebo                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Patients âgés de 12 ans ou plus avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion dans la partie 2 <math>\geq 600</math> <math>\mu\text{mol/L}</math> atteignant un taux sanguin de Phé <math>&lt; 600</math> <math>\mu\text{mol/L}</math></b>  |                                     |                                    |
| n                                                                                                                                                                                                                                          | 17                                  | 20                                 |
| Atteinte de la cible, n (%)<br>[IC 95%]                                                                                                                                                                                                    | <b>16 (94,1)</b><br>[71,31 ; 99,85] | <b>6 (30,0)</b><br>[11,89 ; 54,28] |
| Cible non atteinte, n (%)<br>[IC 95%]                                                                                                                                                                                                      | 1 (5,9)<br>[0,15 ; 28,69]           | 14 (70,0)<br>[45,72 ; 88,11]       |
| <b>Patients âgés de moins de 12 ans avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion dans la partie 2 <math>\geq 360</math> <math>\mu\text{mol/L}</math> atteignant un taux sanguin de Phé <math>&lt; 360</math> <math>\mu\text{mol/L}</math></b> |                                     |                                    |
| n                                                                                                                                                                                                                                          | 19                                  | 11                                 |
| Atteinte de la cible, n (%)<br>[IC 95%]                                                                                                                                                                                                    | <b>17 (89,5)</b><br>[66,86 ; 98,70] | <b>0 (0)</b><br>[0,00 ; 28,49]     |
| Cible non atteinte, n (%)<br>[IC 95%]                                                                                                                                                                                                      | 2 (10,5)<br>[1,30 ; 33,14]          | 11 (100)<br>[71,51 ; 100,00]       |

\* L'odds ratio a été obtenu en utilisant le test du  $\chi^2$

### **Pourcentage de patients ayant un taux sanguin de Phé à l'inclusion $\geq 120$ $\mu\text{mol/L}$ atteignant un taux sanguin de Phé $< 120$ $\mu\text{mol/L}$ à la fin de la partie 2**

A la fin de la partie 2 de l'étude, 22,4% des patients du groupe sépiaptérine et aucun du groupe placebo avait un taux sanguin de Phé  $< 120$   $\mu\text{mol/L}$  (population d'analyse principale).

### **3.2.1 Etude AMPLIPHY (PTC923-PKU-301)**

#### **Objectif et schéma de l'étude**

Il s'agit d'une étude de phase 3 comparative versus saproptérine (KUVAN), en cross-over, randomisée, en ouvert, multicentrique<sup>17</sup>, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de la sépiaptérine par rapport à la saproptérine en termes de réduction des taux sanguins de phénylalanine (Phé) chez des patients âgés de 2 ans et plus atteints de PCU après 4 semaines de traitement.

Les patients devaient notamment répondre aux critères de sélection suivants :

- Taux sanguin de Phé  $\geq 360$   $\mu\text{mol/L}$  sous traitement actuel à tout moment pendant la période de sélection, et taux sanguin de Phé  $\geq 360$   $\mu\text{mol/L}$  sous traitement actuel en prenant la moyenne des 3 taux sanguins de Phé les plus récents issus des antécédents médicaux des patients (période de sélection incluse),
- Diagnostic clinique de PCU avec hyperphénylalaninémie (HPA) confirmée par des antécédents médicaux d'au moins 2 mesures de taux sanguins de Phé  $\geq 600$   $\mu\text{mol/L}$ ,
- Toute forme de déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH) ; toutefois, les patients atteints d'une PCU classique diagnostiquée biochimiquement (càd dépistage néonatal ou antécédents de taux sanguins de Phé  $\geq 1200$   $\mu\text{mol/L}$ ) étaient limités à 30% de la population totale de l'étude,
- Absence de traitement concomitant par KUVAN (saproptérine) ou PALYNZIQ (pegvaliase) ou de refus à arrêter l'un de ces traitements.
- Absence de diagnostic confirmé de déficit primaire en BH4

<sup>17</sup> Etude conduite dans 19 centres dans 12 pays dont 2 centres et 3 patients inclus en France.

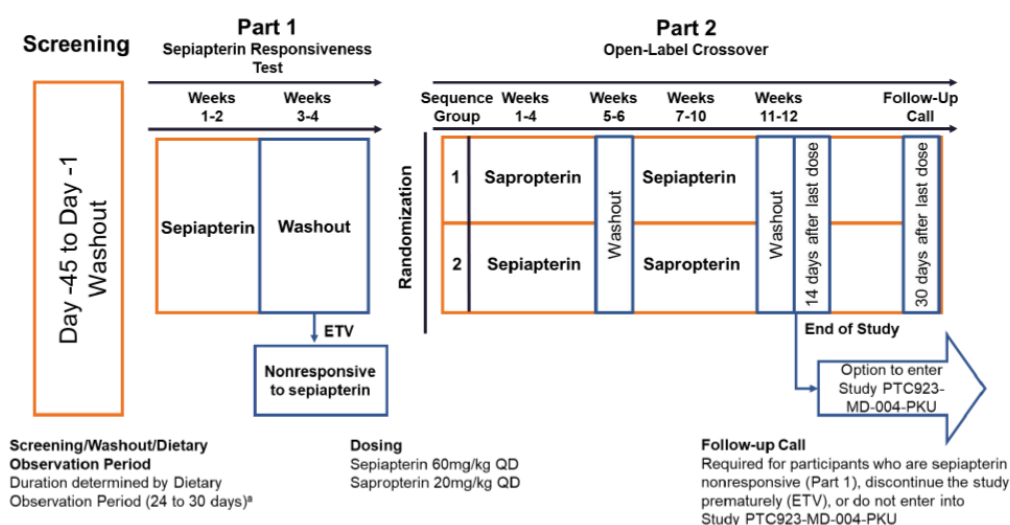
- Variation > 20% de la consommation alimentaire en Phé hebdomadaire observée sur 4 semaines consécutives, telle que mesurée dans le journal alimentaire obligatoire<sup>18</sup>.

Cette étude se déroulait en 2 parties :

- Partie 1 : période de traitement, en ouvert, non comparative, dont l'objectif était d'identifier les patients répondeurs au traitement par sépiapterine,
- Partie 2 : période de traitement, en ouvert, comparative, randomisée, en cross-over, versus saproptérine.

La durée de la phase 2 randomisée en ouvert était de 12 semaines (84 jours), comprenant de 2 phases de traitement de 4 semaines (cross-over) séparée par une phase de wash-out de 2 semaines. Les patients pouvaient ensuite intégrer l'étude de suivi PTC923-MD-004-PKU.

Figure 4. Schéma de l'étude AMPLIPHY



L'étude a débuté le 10/04/2024 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 03/04/2025 (date de l'extraction des données pour l'analyse principale).

A noter que les patients traités par KUVAN (saproptérine) à l'entrée de la période de sélection devaient arrêter leur traitement pour pouvoir entrer dans la partie 1 de l'étude. Une période de washout de 7 jours était nécessaire.

## Traitements reçus

### Partie 1 : période de traitement visant à identifier les patients répondeurs à la sépiapterine

Au total 111 patients ont été sélectionnés, parmi lesquels 29 n'étaient pas éligibles. Ainsi 82 patients sont entrés dans la partie 1 de l'étude et ont reçu de la sépiapterine.

Tous les patients ont reçu une dose quotidienne de 60 mg/kg de sépiapterine pendant 14 jours. Ils devaient maintenir leur régime alimentaire sans modification et tenir un journal alimentaire.

<sup>18</sup> Pendant la période de screening les patients devaient maintenir leur régime alimentaire sans modification et tenir un journal alimentaire dans lequel ils devaient renseigner leur consommation sur une période de 3 jours par semaine pendant 4 semaines consécutives (période d'observation de 24 à 30 jours).

**Les patients étaient considérés comme répondeurs à la sépiaptérine s'il était observé une réduction  $\geq 20\%$  des taux sanguins de Phé par rapport à la valeur initiale à l'issue des 14 jours de traitement<sup>15</sup>.**

Les patients ayant complété la partie 1 et identifiés comme répondeurs pouvaient intégrer la partie 2.

### **Partie 2 : période de traitement randomisée, comparative, en ouvert, en cross-over (84 jours)**

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir l'une des 2 séquences de traitement :

- Groupe sépiaptérine puis saproptérine :
  - Dose de 60 mg/kg/jour de sépiaptérine administrée per os pendant 4 semaines,
  - Puis dose de 20 mg/kg/jour de saproptérine administrée per os pendant 4 semaines.
- Groupe saproptérine puis sépiaptérine :
  - Dose de 20 mg/kg/jour de saproptérine administrée per os pendant 4 semaines
  - Puis dose de 60 mg/kg/jour de sépiaptérine administrée per os pendant 4 semaines.

La randomisation dans la partie 2 a été stratifiée sur la diminution moyenne du taux sanguin de Phé pendant la partie 1 ( $\geq 20\%$  à  $< 30\%$  versus  $\geq 30\%$ ).

Tous les patients devaient maintenir leur régime alimentaire sans modification pendant toute la durée de l'étude.

A noter que la posologie fixe de saproptérine administrée dans le groupe comparateur n'est pas celle validée par l'AMM dans la PCU. En effet le RCP mentionne une dose initiale quotidienne de 10 mg/kg, qui doit ensuite être ajustée, habituellement entre 5 et 20 mg/kg/jour, pour atteindre et maintenir les taux sanguins requis de Phé tels que définis par le médecin. De même, un test de réponse à la saproptérine n'était pas requis pour sélectionner les patients alors que l'AMM européenne restreint son utilisation aux patients identifiés comme répondeurs<sup>19</sup>.

### **Populations d'analyse**

**L'analyse principale d'efficacité était réalisée sur la population PAS (Primary Analysis Set) définie par l'ensemble des patients présentant une réduction  $\geq 30\%$  des taux sanguins de Phé durant la partie 1 de l'étude qui ont été randomisés et qui ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude durant la partie 2 de l'étude<sup>20</sup>.** Il s'agit d'une sous-population de la population FAS (Full Analysis Set) définie comme l'ensemble des patients inclus dans la partie 2 et ayant reçu au moins 1 dose de traitement, ne retenant que la strate de randomisation  $\geq 30\%$  (diminution moyenne du taux sanguin de Phé pendant la partie 1).

Le plan d'analyse statistique prévoyait des analyses de sensibilité pour le critère principal de jugement, notamment dans la population Per Protocol.

<sup>19</sup> Selon le RCP de la saproptérine « 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. 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, ces patients ne doivent pas être traités par Kuvan et la prise de Kuvan doit être suspendue ».

<sup>20</sup> Le nombre de patients à inclure pour l'analyse du critère principal a été estimé à 34 (17 patients dans chaque séquence de traitement) afin de mettre en évidence une différence de réduction du taux sanguin de Phé de 115  $\mu\text{mol/L}$  entre la sépiaptérine et la saproptérine dans la partie 2, avec une puissance de 90%, en prenant en compte un écart-type intra-patient de 200  $\mu\text{mol/L}$  (sur la base des résultats de l'étude de phase 2 PKU-002) et une erreur de type I de 0,05.

En considérant un taux d'attrition de 20%, il a été estimé que 42 patients devaient être randomisés dans la partie 2. Pour atteindre cet objectif, le nombre de patients à sélectionner lors de la partie 1 de l'étude a été estimé à 100 patients.

## Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du taux sanguin de phénylalanine entre l'inclusion (moyenne J-1 et J1 pré-administration) et les semaines 3 et 4 (moyenne sur 2 semaines) dans la partie 2 de l'étude, dans la population PAS.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient :

1. Le critère principal dans la population FAS,
2. Le pourcentage de patients ayant un taux sanguin de phénylalanine à l'inclusion  $\geq 600 \mu\text{mol/L}$  atteignant un taux sanguin de phénylalanine  $< 600 \mu\text{mol/L}$  à la fin de la partie 2 dans la population PAS,
3. Le pourcentage de patients ayant un taux sanguin de phénylalanine à l'inclusion  $\geq 360 \mu\text{mol/L}$  atteignant un taux sanguin de phénylalanine  $< 360 \mu\text{mol/L}$  à la fin de la partie 2 dans la population PAS,
4. Le pourcentage de patients ayant un taux sanguin de phénylalanine à l'inclusion  $\geq 120 \mu\text{mol/L}$  atteignant un taux sanguin de phénylalanine  $< 120 \mu\text{mol/L}$  à la fin de la partie 2 dans la population PAS,
5. Le critère secondaire 2 dans la population FAS,
6. Le critère secondaire 3 dans la population FAS,
7. Le critère secondaire 4 dans la population FAS.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires.

A noter que le pourcentage de patients atteignant les taux cibles de Phé recommandés en fonction de l'âge des patients, critère cliniquement pertinent, a été analysé mais de façon post-hoc.

## Analyses en sous-groupes

Plusieurs analyses en sous-groupes du critère principal étaient définies dans le plan d'analyse statistique (population PAS et FAS), notamment selon :

- Groupes d'âge,
- Réponse au test au BH4 (oui, non) ;
- Patients traités à l'inclusion (pegvaliase, saproptérine, non pré-traité) ;
- Taux sanguin de phénylalanine à l'inclusion dans la partie 2 ( $\geq$  ou  $< 600 \mu\text{mol/L}$ ,  $\geq$  ou  $< 360 \mu\text{mol/L}$ ,  $\geq$  ou  $< 120 \mu\text{mol/L}$ ).

Dans la population FAS, une analyse supplémentaire en sous-groupes était prévue selon la réduction des taux sanguins de phénylalanine dans la partie 1 ( $\geq 20\%$  à  $< 30\%$ ,  $\geq 30\%$ ).

**Ces analyses étaient descriptives, sans test d'interaction prévu au protocole.**

## Population de l'étude

### Effectifs évalués

Un total de 82 patients est entré dans la phase 1 de l'étude. A l'issue de cette phase :

- 81,7% (67/82) des patients ont été considérés comme répondeurs (réduction  $\geq 20\%$  de leur taux sanguin de Phé),
- Parmi les patients répondeurs :
  - **62 patients (75,6%) ont été considérés comme répondeurs (réduction Phé  $\geq 20\%$ ) et ont été randomisés dans la partie 2 de l'étude (population FAS),**

- 5 patients sont sortis de l'étude en raison d'une violation des critères de non-inclusion.

Parmi les 62 patients randomisés dans la partie 2 (30 dans la séquence 1 de traitement saproptérine puis sépiaptérine, 32 dans la séquence 2 de traitement sépiaptérine puis saproptérine) :

- **58 ont été inclus dans l'analyse principale (population PAS), soit 93,5% (58/62) des patients randomisés et 70,7% (58/82) des patients inclus dans la partie 1.**
- 4 patients n'ont pas été retenus dans l'analyse principale car la réduction du taux de phé était  $\geq 20\%$  mais  $< 30\%$  lors de la partie 1.

A noter que 2 patients (réponse  $> 30\%$  lors de la phase 1) randomisés dans la séquence 2 sont sortis de l'étude entre la 1<sup>ère</sup> et la seconde séquence de traitement (décision du patient).

### **Principales caractéristiques des patients**

A l'inclusion dans la phase 2 de l'étude (population FAS, n=62), l'âge moyen des patients était de 15,8 ans (79% des patients avaient moins de 18 ans, 24% moins de 12 ans) et la majorité des patients était d'origine caucasienne (86%). La grande majorité des patients (97%) avait un diagnostic de PCU à la naissance. A noter que les patients non inclus dans la partie randomisée (n=20) étaient plus jeunes (moyenne : 13,7 ans).

**La majorité des patients inclus (87%, 71/82) avait été traité par saproptérine avant l'entrée dans l'étude, et 46% (38/82) l'étaient pendant la phase de sélection. Ces populations représentaient respectivement 85,5% (53/62) et 52% (32/62) de la population FAS. Aucun patient n'avait reçu de pegvaliase avant l'étude.**

D'après les antécédents médicaux renseignés par l'investigateur, un test au BH4 (saproptérine) avait été réalisé pour 77,4% (48/62) des patients randomisés (population FAS) et 78% (45/58) de ceux inclus dans l'analyse principale (population PAS). D'après les informations disponibles dans le CSR uniquement pour la population FAS, à l'inclusion dans la partie 1 de l'étude :

- **63% (39/62) des patients étaient répondeurs à la saproptérine (BH4) en retenant la définition consensuelle d'une réduction d'au moins  $\geq 30\%$  du taux de Phé (soit 81% (39/48) des patients pour lesquels l'information qu'un test avait été réalisé était connue),**
- **6,5% (4/62) des patients étaient non répondeurs,**
- **Pour 23% (14/62) l'information était manquante,**
- 71% (44/62) des patients avaient eu une réponse partielle, définie par une réduction d'au moins  $\geq 20\%$  du taux de Phé.

Les caractéristiques cliniques des patients inclus dans la séquence 1 et 2 étaient globalement comparables, en notant néanmoins des déséquilibres en termes de :

- Patients traités par saproptérine pendant la phase de sélection : 47% versus 56%,
- Patients répondeurs au test au BH4 synthétique (saproptérine) : 53% versus 72%. A noter que cette information était manquante pour davantage de patients inclus dans la séquence 1 (20% versus 9%).

Selon une analyse post-hoc fournies par le laboratoire, les patients non contrôlés (taux supérieur à la cible thérapeutique selon les critères définis par le PNDS) à l'inclusion dans la phase de sélection représentaient (population PAS) 100% des patients  $< 12$  ans et 55% des patients  $\geq 12$  ans. Parmi les patients traités par saproptérine à l'inclusion, tous les patients  $< 12$  ans et 48% des patients  $\geq 12$  ans avaient un taux supérieur à la cible thérapeutique.

Il existait une certaine hétérogénéité inter-patients en termes de taux sanguin de Phé à l'inclusion et d'apport protéiques prescrits.

**Tableau 8. Caractéristiques cliniques à l'inclusion dans la partie 1 (Population de tolérance) – Etude AMPLIPHY**

| Paramètres                                                                           | Patients ayant participé uniquement à la partie 1 (N=20) | Patients ayant participé dans la partie 2 (FAS) |                       |                       | Population totale (N=82) |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
|                                                                                      |                                                          | Séquence 1 (N=30)                               | Séquence 2 (N=32)     | Total (N=62)          |                          |
| Catégorie d'âge, n (%)                                                               |                                                          |                                                 |                       |                       |                          |
| < 18 ans                                                                             | 17 (85,0)                                                | 22 (73,3)                                       | 27 (84,4)             | 49 (79,0)             | 66 (80,5)                |
| 2 à 5 ans                                                                            | 4 (20,0)                                                 | 1 (3,3)                                         | 3 (9,4)               | 4 (6,5)               | 8 (9,8)                  |
| 6 à 11 ans                                                                           | 4 (20,0)                                                 | 9 (30,0)                                        | 7 (21,9)              | 16 (25,8)             | 20 (24,4)                |
| 12 à 18 ans                                                                          | 9 (45,0)                                                 | 12 (40,0)                                       | 17 (53,1)             | 29 (46,8)             | 38 (46,3)                |
| ≥ 18 ans                                                                             | 3 (15,0)                                                 | 8 (26,7)                                        | 5 (15,6)              | 13 (21,0)             | 16 (19,5)                |
| Patients atteints de PCU classique, n (%)                                            |                                                          |                                                 |                       |                       |                          |
| Oui                                                                                  | 5 (25,0)                                                 | 5 (16,7)                                        | 5 (15,6)              | 10 (16,1)             | 15 (18,3)                |
| Non                                                                                  | 15 (75,0)                                                | 25 (83,3)                                       | 27 (84,4)             | 52 (83,9)             | 67 (81,7)                |
| PCU diagnostiquée lors du dépistage néonatal, n (%)                                  |                                                          |                                                 |                       |                       |                          |
| Oui                                                                                  | 20 (100,0)                                               | 29 (96,7)                                       | 31 (96,9)             | 60 (96,8)             | 80 (97,6)                |
| Non                                                                                  | 0                                                        | 1 (3,3)                                         | 1 (3,1)               | 2 (3,2)               | 2 (2,4)                  |
| Taux de Phé lors du dépistage néonatal (μmol/L)                                      |                                                          |                                                 |                       |                       |                          |
| n                                                                                    | 16                                                       | 27                                              | 30                    | 106                   | 150                      |
| Moyenne (écart-type)                                                                 | 1095,2<br>(671,71)                                       | 866,2<br>(478,95)                               | 960<br>(549,08)       | 916,0<br>(514,69)     | 955,3<br>(552,82)        |
| Médiane (Min ; Max)                                                                  | 951<br>(275 ; 2400)                                      | 721,8<br>(318 ; 2400)                           | 874,5<br>(262 ; 2260) | 790,0<br>(262 ; 2400) | 795,0<br>(262 ; 2400)    |
| Patients précédemment traités par pegvaliase ou saproptérine, n (%)                  |                                                          |                                                 |                       |                       |                          |
| Pegvaliase                                                                           | 0                                                        | 0                                               | 0                     | 0                     | 0                        |
| Saproptérine                                                                         | 18 (90,0%)                                               | 24 (80,0%)                                      | 29 (90,6%)            | 53 (85,5%)            | 71 (86,6%)               |
| Patients traités par saproptérine pendant la phase de sélection, n (%)               |                                                          |                                                 |                       |                       |                          |
| Oui                                                                                  | 6 (30,0%)                                                | 14 (46,7%)                                      | 18 (56,3%)            | 32 (51,6%)            | 38 (46,3%)               |
| Non                                                                                  | 14 (70,0%)                                               | 16 (53,3%)                                      | 14 (43,8%)            | 30 (48,4%)            | 44 (53,7%)               |
| Un test au BH4 a-t-il été réalisé ? n (%)                                            |                                                          |                                                 |                       |                       |                          |
| Oui                                                                                  | 18 (90,0%)                                               | 20 (66,7%)                                      | 28 (87,5%)            | 48 (77,4%)            | 66 (80,5%)               |
| Quelle était le % de réduction du taux de Phé par rapport à la valeur de référence ? |                                                          |                                                 |                       |                       |                          |
| <20%                                                                                 | 9 (45,0%)                                                | 2 (6,7%)                                        | 2 (6,3%)              | 4 (6,5%)              | 13 (15,9%)               |
| ≥20% à <30%                                                                          | 0                                                        | 2 (6,7%)                                        | 3 (9,4%)              | 5 (8,1%)              | 5 (6,1%)                 |
| ≥30%                                                                                 | 8 (40,0%)                                                | 16 (53,3%)                                      | 23 (71,9%)            | 39 (62,9%)            | 47 (57,3%)               |
| Non                                                                                  | 0                                                        | 4 (13,3%)                                       | 1 (3,1%)              | 5 (8,1%)              | 5 (6,1%)                 |
| Manquant                                                                             | 2 (10,0%)                                                | 6 (20,0%)                                       | 3 (9,4%)              | 9 (14,5%)             | 11 (13,4%)               |
| Apport protéique journalier prescrit (g)                                             |                                                          |                                                 |                       |                       |                          |
| n                                                                                    | 12                                                       | 20                                              | 21                    | 41                    | 53                       |
| Moyenne (écart-type)                                                                 | 45,1<br>(30,71)                                          | 54,9<br>(31,45)                                 | 49,5<br>(33,01)       | 52,1<br>(31,97)       | 50,5<br>(31,54)          |
| Médiane (Min ; Max)                                                                  | 41,0<br>(4 ; 88)                                         | 54,2<br>(11 ; 118)                              | 51,0<br>(1 ; 102)     | 52,0<br>(1 ; 118)     | 51,0<br>(1 ; 118)        |

A noter que parmi les patients pour lesquels l'information qu'un test au BH4 avait déjà été réalisé était connue à l'inclusion (n=66) et qui avait été considérés comme non répondeurs en considérant une réduction du taux de Phé < 30% (n=18), la moitié (n=9/18) ont été considérés comme répondeurs à la sépiaptérine et ont été inclus dans la partie randomisée.

## Résultats sur le critère de jugement principal

La sépiaptérine a démontré sa supériorité par rapport à la saproptérine sur la variation moyenne du taux sanguin de Phé entre l'inclusion et les semaines 3 et 4, avec une différence entre les périodes de traitement de -180 µmol/L en termes de variation moyenne des moindres carrés. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

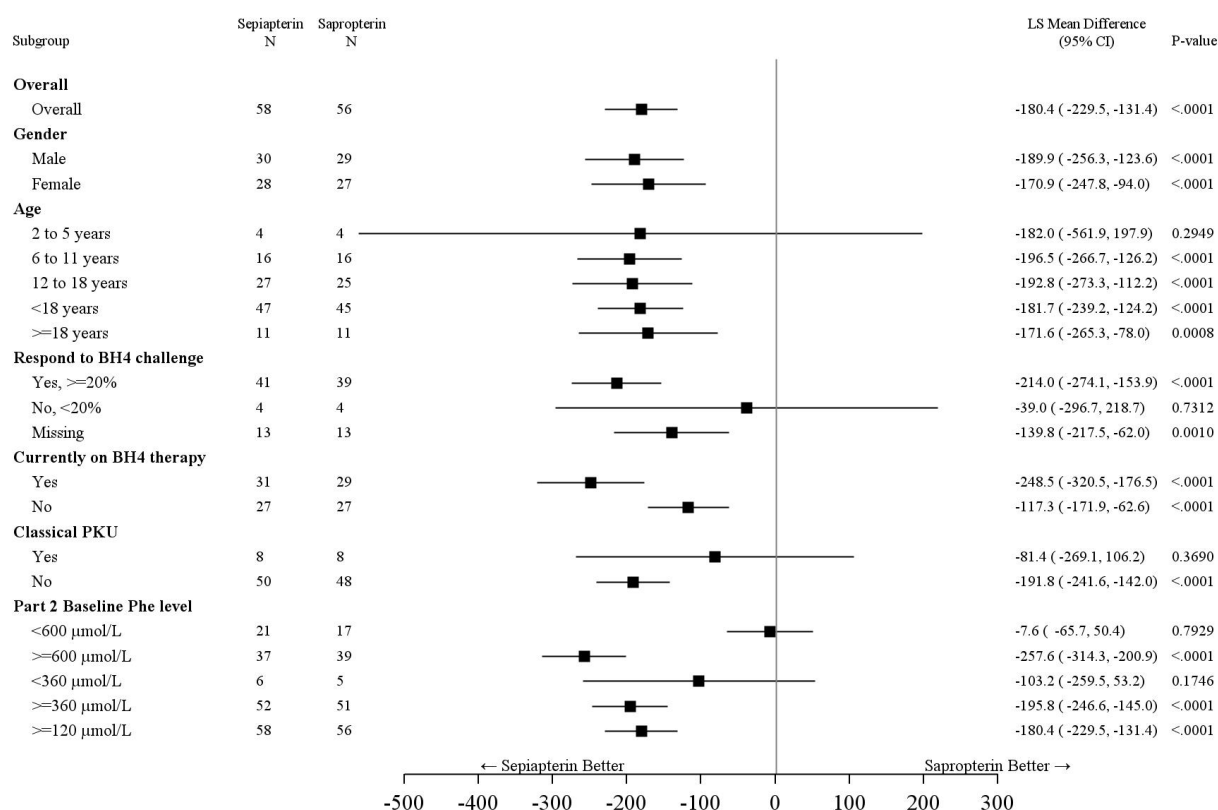
**Tableau 9. Variation moyenne des taux sanguins de Phé (µmol/L) entre la valeur de référence et les semaines 3 et 4 dans la partie 2 (population d'analyse principale) – Etude AMPLIPHY**

|                                                                     | SEPHIENCE<br>(sépiaptérine 60 mg/kg)<br>(N=58)          | Saproptérine 20 mg/kg<br>(N=56) |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Valeurs de référence</b>                                         |                                                         |                                 |
| Moyenne (écart-type)                                                | 725,8 (302,09)                                          | 790,4 (370,01)                  |
| <b>Valeurs aux semaines 3 et 4</b>                                  |                                                         |                                 |
| Moyenne (écart-type)                                                | 312,7 (217,69)                                          | 504,8 (300,06)                  |
| Variation moyenne par rapport à la valeur de référence (écart-type) | -413,1 (320,06)                                         | -285,6 (292,82)                 |
| Variation moyenne des moindres carrés (écart-type)                  | -437,0 (27,95)                                          | -256,6 (28,22)                  |
| Différence moyenne des moindres carrés (IC 95%)                     | <b>-180,4 (-229,5 ; -131,4)</b><br><b>p &lt; 0,0001</b> |                                 |

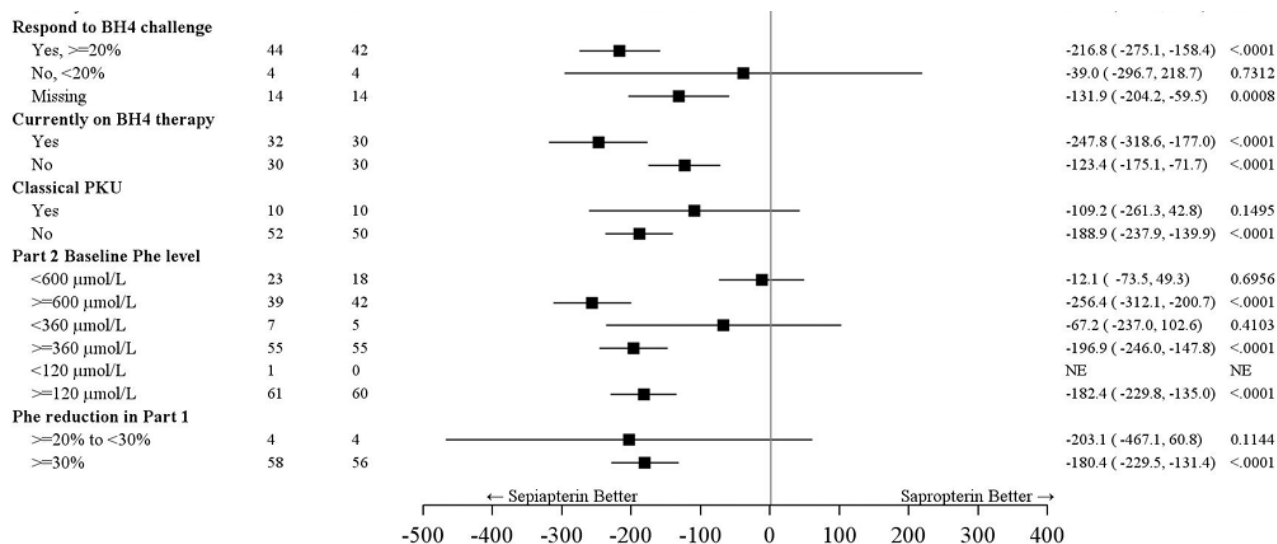
A noter que les résultats des différentes analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été globalement cohérents avec ceux de l'analyse principale, que ce soit dans la population PAS ou FAS. Néanmoins ces analyses suggèrent que le bénéfice de la sépiaptérine pourrait être moindre voire inexistant chez les patients avec un taux sanguin de Phé < 600 µmol/L à l'inclusion dans la partie 2 en comparaison à ceux avec un taux ≥ 600 µmol/L, de même pour les patients non répondeurs au test au BH4 (saproptérine) en comparaison à ceux répondeurs. Le bénéfice pourrait également être moindre chez les patients non traités par BH4 (saproptérine) à l'inclusion dans la phase de screening en comparaison à ceux traités et chez les patients atteints de PCU classique en comparaison à ceux qui ne le sont pas. Néanmoins, s'agissant d'analyses exploratoires sur de faibles effectifs et en l'absence de test d'interaction, aucune conclusion robuste ne peut être tirée de ces résultats.

Les analyses en sous-groupes selon le critère de stratification, à savoir la diminution moyenne du taux sanguin de Phé pendant la partie 1 (≥ 20% à < 30% *versus* ≥ 30%) sont apparues cohérentes avec les résultats de l'analyse principale.

**Figure 5. Forest Plot : Variation moyenne des taux sanguins de Phé (μmol/L) entre la valeur de référence et les semaines 3 et 4 dans la partie 2 dans les sous-groupes (Population d'analyse principale) –Etude AMPLIPHY**



**Figure 6. Forest Plot : Variation moyenne des taux sanguins de Phé (μmol/L) entre la valeur de référence et les semaines 3 et 4 dans la partie 2 dans les sous-groupes (Population randomisée FAS) – Etude AMPLIPHY**



Les résultats de l'ensemble des analyses de sensibilité (population PP, analyse ANCOVA) ont été cohérents avec les résultats de l'analyse principale.

## Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

### 1. Analyse du critère principal dans la population FAS

Les résultats de l'analyse secondaire dans la FAS (patients avec réduction moyenne  $\geq 15\%$  du taux sanguin de Phé pendant la partie 1 ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale, avec une différence en faveur de la sépiaptérine de  $-181,1 \mu\text{mol/L}$  (méthode des moindres carrés) (cf. Tableau 10).

**Tableau 10. Variation moyenne des taux sanguins de Phé ( $\mu\text{mol/L}$ ) entre la valeur de référence et les semaines 3 et 4 dans la partie 2 (population FAS) – Etude AMPLIPHY**

|                                                                     | SEPHIENCE<br>(sépiaptérine 60 mg/kg)<br>(N=62)        | Saproptérine 20 mg/kg<br>(N=62) |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Valeurs de référence</b>                                         |                                                       |                                 |
| Moyenne (écart-type)                                                | 718,8 (309,12)                                        | 782,7 (363,64)                  |
| <b>Valeurs aux semaines 3 et 4</b>                                  |                                                       |                                 |
| Moyenne (écart-type)                                                | 320,4 (214,19)                                        | 514,1 (298,10)                  |
| Variation moyenne par rapport à la valeur de référence (écart-type) | -398,4 (330,44)                                       | -286,6 (298,07)                 |
| Variation moyenne des moindres carrés (écart-type)                  | <b>-355,5 (48,42)</b>                                 | <b>-174,4 (48,34)</b>           |
| <b>Différence moyenne des moindres carrés (IC 95%)</b>              | <b>-181,1 (-228,5 ; -133,7)</b><br><b>p&lt;0,0001</b> |                                 |

### 2. Pourcentage de patients ayant un taux sanguin de phénylalanine à l'inclusion $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ atteignant un taux sanguin de phénylalanine $< 600 \mu\text{mol/L}$ à la fin de la partie 2 dans la population PAS

Le pourcentage de patients avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 600 \mu\text{mol/L}$  ( $n=37/48$  ou  $39/48$  selon la séquence de traitement) ayant atteint un taux  $< 600 \mu\text{mol/L}$  à la fin de la partie 2 était plus élevé au cours de la période sépiaptérine (89%) que de la période saproptérine (51%) (cf. Tableau 11).

**Tableau 11. Pourcentage de patients ayant un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 600 \mu\text{mol/L}$  atteignant un taux sanguin de Phé  $< 600 \mu\text{mol/L}$  dans la partie 2 (Population d'analyse principale) – Etude AMPLIPHY**

|                                                     | SEPHIENCE<br>(sépiaptérine 60 mg/kg)<br>(N=37) | Saproptérine 20 mg/kg<br>(N=39) |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Semaines 3 et 4</b>                              |                                                |                                 |
| Atteinte de la cible $<600 \mu\text{mol/L}$ , n (%) | <b>33 (89,2%)</b>                              | <b>20 (51,3%)</b>               |
| Cible $<600 \mu\text{mol/L}$ non atteinte, n (%)    | 4 (10,8%)                                      | 19 (48,7%)                      |
| <b>Odds ratio (IC 95%)</b>                          | <b>12,5 (2,57; 60,56)</b>                      |                                 |
| <b>p value</b>                                      | <b>0,0028</b>                                  |                                 |

### 3. Proportion de patients ayant un taux sanguin de phénylalanine à l'inclusion $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ atteignant un taux sanguin de phénylalanine $< 360 \mu\text{mol/L}$ à la fin de la partie 2 dans la population PAS

Le pourcentage de patients avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 360 \mu\text{mol/L}$  ayant atteint un taux  $< 360 \mu\text{mol/L}$  à la fin de la partie 2 était plus élevé au cours de la période sépiaptérine que de la période saproptérine dans la population d'analyse principale (cf. Tableau 12).

**Tableau 12. Pourcentage de patients ayant un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 360$   $\mu\text{mol/L}$  atteignant un taux sanguin de Phé  $< 360$   $\mu\text{mol/L}$  dans la partie 2 (Population d'analyse principale) – Etude AMPLIPHY**

|                                                       | <b>SEPHIENCE</b><br>(sépiaptérine 60 mg/kg)<br>(N=52) | <b>Saproptérine 20 mg/kg</b><br>(N=51) |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Semaines 3 et 4</b>                                |                                                       |                                        |
| Atteinte de la cible $<360$ $\mu\text{mol/L}$ , n (%) | <b>36 (69,2%)</b>                                     | <b>20 (39,2%)</b>                      |
| Cible $<360$ $\mu\text{mol/L}$ non atteinte, n (%)    | 16 (30,8%)                                            | 31 (60,8%)                             |
| <b>Odds ratio (IC 95%)</b>                            | <b>3,95 (1,56 ; 10,04)</b>                            |                                        |
| <b>p value</b>                                        | <b>0,0048</b>                                         |                                        |

#### **4. Proportion de patients ayant un taux sanguin de phénylalanine à l'inclusion $\geq 120$ $\mu\text{mol/L}$ atteignant un taux sanguin de phénylalanine $< 120$ $\mu\text{mol/L}$ à la fin de la partie 2 dans la population PAS**

Le pourcentage de patients avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 120$   $\mu\text{mol/L}$  ayant atteint un taux  $< 120$   $\mu\text{mol/L}$  à la fin de la partie 2 était plus élevé (6,9% versus 1,8%) au cours de la période sépiaptérine que de la période saproptérine dans la population d'analyse principale. Néanmoins compte tenu des faibles effectifs, l'analyse statistique n'a pas pu être conduite (p non évaluable).

#### **5. Analyse du critère secondaire 2 dans la population FAS**

Comme dans la population PAS, le pourcentage de patients avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 600$   $\mu\text{mol/L}$  (n=39 ou 42/58 selon la séquence de traitement) ayant atteint un taux sanguin de Phé  $< 600$   $\mu\text{mol/L}$  à la fin de la partie 2 a été plus élevé au cours de la période sépiaptérine (90%) que de la période saproptérine (52%) (OR=14,8 ; IC95% : [2,99 ; 73,68] ; p=0,0017).

#### **6. Analyse du critère secondaire 3 dans la population FAS**

Comme dans la population PAS, le pourcentage de patients avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 360$   $\mu\text{mol/L}$  (n=55/58) ayant atteint un taux  $< 360$   $\mu\text{mol/L}$  à la fin de la partie 2 a été plus élevé au cours de la période sépiaptérine (67%) que de la période saproptérine (38%) (OR=3,90 ; IC95% : [1,57 ; 9,69] ; p=0,0043).

### **Analyses complémentaires post-hoc**

#### **Proportion de patients atteignant les taux cibles de Phé recommandés**

Sur les 58 patients inclus dans la population PAS, 43 patients du groupe sépiaptérine et 44 du groupe saproptérine avaient des taux de Phé à l'inclusion dans la phase 2 supérieurs aux taux cibles recommandés, soit environ 75% de la population PAS. Après 4 semaines de traitement, les résultats suggèrent davantage de patients ayant atteint les taux cibles dans le groupe sépiaptérine que dans le groupe saproptérine (cf.

Tableau 13).

Tableau 13. Pourcentage de patients atteignant les taux cibles de Phé recommandés en fonction de l'âge à la fin de la partie 2 (Population d'analyse principale) – Etude AMPLIPHY

|                                                                                                                                                                                                                                                    | SEPHIENCE<br>(sépiaptérine) | Saproptérine 20 mg/kg |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Patients âgés de 12 ans et plus avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion dans la partie 2 <math>\geq 600</math> <math>\mu\text{mol/L}</math> atteignant un taux sanguin de Phé <math>&lt; 600</math> <math>\mu\text{mol/L}</math></b>          |                             |                       |
| n                                                                                                                                                                                                                                                  | 26                          | 25                    |
| Atteinte de la cible, n (%)                                                                                                                                                                                                                        | 23 (88,5%)                  | 11 (44,0%)            |
| Cible non atteinte, n (%)                                                                                                                                                                                                                          | 3 (11,5%)                   | 14 (56,0%)            |
| <b>Patients âgés de moins de 12 ans ou plus avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion dans la partie 2 <math>\geq 360</math> <math>\mu\text{mol/L}</math> atteignant un taux sanguin de Phé <math>&lt; 360</math> <math>\mu\text{mol/L}</math></b> |                             |                       |
| n                                                                                                                                                                                                                                                  | 17                          | 19                    |
| Atteinte de la cible, n (%)                                                                                                                                                                                                                        | 13 (76,5%)                  | 9 (47,4%)             |
| Cible non atteinte, n (%)                                                                                                                                                                                                                          | 4 (23,5%)                   | 10 (52,6%)            |

### 3.2.2 Etude de suivi au long cours PTC923-MD-004-PKU

Il s'agit d'une étude de phase 3 mono-bras non comparative, dont les objectifs principaux étaient d'évaluer la tolérance à long terme de la sépiaptérine ainsi que l'efficacité en termes de variation de la consommation alimentaire de Phé/protéines (tolérance en Phé) chez des patients atteints de PCU dès la naissance<sup>21</sup>. La durée minimale de traitement dans l'étude devait être de 12 mois.

L'étude a débuté le 14/02/2022 (1<sup>ère</sup> visite du 1<sup>er</sup> patient inclus) et les résultats présentés sont issus d'une analyse intermédiaire avec une extraction des données au 02/09/2024.

Le principal critère d'inclusion était un diagnostic clinique de PCU avec hyperphénylalaninémie (HPA) confirmée par des antécédents médicaux d'au moins 2 mesures de taux de Phé  $\geq 600$   $\mu\text{mol/L}$ . Les patients éligibles à cette étude incluaient :

- Des patients issus de l'étude APHENITY : les enfants âgés de moins de 2 ans qui étaient répondeurs à la sépiaptérine dans la partie 1 de l'étude et les patients âgés de 2 ans et plus qui avaient terminé la partie 2 de l'étude.
- A compter du 05/01/2023 (version 5.0 du protocole), le recrutement a été élargi aux patients n'ayant pas participé à l'étude APHENITY.

**Le critère principal d'efficacité était la tolérance alimentaire en Phé, qui vise à évaluer la quantité de supplémentation en Phé tolérée tout en maintenant une concentration sanguine de phénylalanine  $< 360$   $\mu\text{mol/L}$ <sup>22</sup>. L'analyse principale devait être réalisée après 26 semaines de traitement par sépiaptérine dans la sous-population de patients considérés comme « contrôlés » c'est-à-dire avec un taux sanguin de Phé  $< 360$   $\mu\text{mol/L}$  (évaluation de la tolérance par période de 2 semaines, sur la base de 1 à 2 mesures des taux de Phé).**

<sup>21</sup> Il était estimé qu'environ 200 patients atteints de PCU pouvaient être recrutés dans cette étude pour évaluer la tolérance à long terme de la sépiaptérine. Pour l'évaluation de la tolérance en phénylalanine, le nombre de patients à inclure pour l'analyse de l'évaluation de la tolérance en phénylalanine a été estimé à 24 afin de mettre en évidence une variation de la consommation de Phé entre l'inclusion et la semaine 26 de 15 mg/kg/jour, avec une puissance de 80%, en prenant en compte un écart-type de 25 mg/kg/jour et une erreur de type I de 0,05.

Pour l'analyse du critère principal d'efficacité, un modèle mixte de mesures répétées (MMMR) a été utilisé, avec la variation de la consommation de Phé par rapport à l'inclusion pour chaque patient comme variable de réponse. Le modèle inclut des effets fixes pour la consommation de Phé à l'inclusion et les visites (catégorielles). De plus, les patients sont inclus comme effet aléatoire. L'estimation de la moyenne des moindres carrés de la variation moyenne à la semaine 26, l'intervalle de confiance à 95% et la valeur p bilatérale sont présentés.

<sup>22</sup> Niveau de contrôle excellent chez les patients  $> 12$  ans, et intervalle cible chez les patients  $< 12$  ans conformément aux recommandations européennes et françaises de traitement de la PCU.

Tous les sujets devaient commencer par 1 mois de traitement par sépiaptérine pendant lequel les patients devaient maintenir leur régime alimentaire sans modification et tenir un journal alimentaire. L'éligibilité des patients à l'évaluation de la tolérance alimentaire à la phénylalanine (Phe < 360 µmol/L requis) était évaluée à l'issue de ce 1<sup>er</sup> mois de traitement en ouvert.

A la date d'extraction des données, 169 patients avaient intégré l'étude parmi lesquels :

- 104 (61,5%) issus de l'étude APHENITY,
- **102 (60%) qui ont ainsi intégré la sous-population d'évaluation de la tolérance en Phé<sup>23</sup>, dont 81 (48%) qui avaient terminé l'évaluation.** Parmi ces 102 patients, 72% (73/102) étaient issus de l'étude APHENITY.
- 35 (21%) avaient arrêté l'étude prématurément.

Dans la population d'évaluation de la tolérance en Phé (n=102), l'âge moyen des patients était de 15,2 ans, 69% des patients avaient moins de 18 ans dont 9 patients (9%) âgés de moins de 2 ans (dont 2 issus de l'étude APHENITY).

Dans le cadre de cette analyse intermédiaire, seules des données descriptives sont présentées. A la date de l'analyse, il a été observé une augmentation de la consommation quotidienne moyenne de Phé entre l'inclusion et la semaine 26 (27,6 mg/kg/jour (SD : 18,0) versus 62,5 mg/kg/jour (SD :36,5)) tout en maintenant les taux sanguins de Phé < 360 µmol/L.

A noter que dans cette étude, à l'issue du 1<sup>er</sup> mois de traitement, le taux de répondeurs à la sépiaptérine défini par une réduction ≥15 % de la Phé sanguine était de 73,1 %. Parmi les 12 patients de moins de 2 ans traités uniquement dans cette étude de suivi, 9 (66,7 %) ont été considérés comme répondeurs et tous ont participé à l'évaluation de la tolérance à la Phé alimentaire. Les résultats sur le critère principal ont été similaires à ceux observés chez les patients âgés de plus de 2 ans.

Dans le cadre de la procédure d'AMM, le laboratoire a réalisé une extraction de données plus récente (13/02/2025) pour évaluer la sépiaptérine plus spécifiquement chez les patients âgés de moins de 2 ans. A cette date, 33 enfants âgés de moins de 2 ans étaient inclus dans l'étude (dont 8 âgés de moins de 1 an) parmi lesquels 8 avaient terminé les 26 semaines d'évaluation de la tolérance en Phé et 7 pour lesquels cette phase est toujours en cours. La durée d'exposition moyenne globale était de 165,1 jours, et de 284,1 jours pour les patients participant à l'évaluation de la tolérance à la Phé alimentaire. D'après l'EPAR (CSR non fourni), les données préliminaires à la date de l'extraction il a été observé à partir de ces données préliminaires :

- Une réponse à la sépiaptérine (réduction ≥ 15% ou 30% du taux sanguin de Phé) similaire dans tous les groupes d'âge (≥ 2 ans, < 2 ans, < 1 an, ≥1 à <2 ans),
- Une proportion d'enfants âgés de moins de 2 ans qui ont maintenu un taux sanguin de Phé < 360 µmol/L pendant les 26 semaines de 86,6% (75,1% dans la population ≥ 2 ans),
- Une augmentation de la consommation quotidienne moyenne de Phe chez les patients < 2 ans similaire à celle observée chez ceux ≥ 2 ans.

### 3.2.1 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études APHENITY et AMPLIPHY dans des analyses exploratoires portant sur un nombre limité de patients notamment à l'aide du questionnaire PKU-QOL (Phenylketonuria Quality of Life questionnaire). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

<sup>23</sup> Population d'évaluation de la tolérance en phénylalanine (Dietary Phe Tolerance Analysis Set) : définie par l'ensemble des patients dont les taux sanguins de Phé (2 ou 3 mesures à M1J5, M1J10 et/ou M1J14) étaient < 360 µmol/L et qui ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude pendant la période de la sous-étude de tolérance en phénylalanine.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Etude APHENITY

Dans la partie 2 randomisée de l'étude, 33 (59%) patients du groupe sépiaptérine et 18 (33%) patients du groupe placebo ont eu au moins un événement indésirable (EI) et 6 (10,7%) patients du groupe sépiaptérine et 6 (11%) patients du groupe placebo ont rapporté au moins un EI lié au traitement. Les EI les plus fréquents étaient des troubles gastro-intestinaux, notamment la diarrhée (7% versus 2%), et les céphalées (7% versus 2%).

Aucun EI grave, aucun EI d'intensité sévère, aucun décès et aucun arrêt de traitement en raison d'un EI n'a été rapporté dans la partie 2.

### 3.3.2 Étude AMPLIPHY

Dans la partie 2 randomisée de l'étude, 41 (66%) patients du groupe sépiaptérine et 37 (62%) patients du groupe saproptérine ont eu moins un EI et 9 (14,5%) patients du groupe sépiaptérine et 4 (7%) patients du groupe saproptérine ont rapporté au moins un EI lié au traitement. Les EI étaient essentiellement légers à modérés.

Les EI les plus fréquents dans les 2 groupes de traitement appartenaient à la classe « infections et infestations » (39% dans le groupe sépiaptérine et 35% dans le groupe saproptérine) et « troubles gastro-intestinaux » (12% versus 10%).

Les EI plus fréquents sous sépiaptérine que sous saproptérine ont principalement été la diarrhée (10% vs 2%) et les nausées (10% vs 3%). Les EI plus fréquents sous saproptérine que sous sépiaptérine ont été les céphalées (13% vs 8%) et les infections des voies respiratoires supérieures (15% vs 13 %).

Deux patients du groupe sépiaptérine (3,2%) et 1 patient du groupe saproptérine (1,7%) ont rapporté un EI de grade de sévérité 3, aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Aucun EIG, aucun décès et aucun arrêt de traitement en raison d'un EI n'a été rapporté dans l'étude.

### 3.3.3 Etude PTC923-MD-004

A la date d'extraction des données du 2 septembre 2024, la durée moyenne d'exposition était de 387,5 jours et la durée maximale était de 932 jours (environ 31 mois). La majorité des patients ont reçu la sépiaptérine à la dose de 60 mg/kg.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : infection des voies respiratoires supérieures (22%), rhinopharyngite (17%), céphalée (15%), diarrhée (14%), fièvre (13%) et vomissements (11%).

A la date du cut-off du 2 septembre 2024, 4 EIG ont été rapportés chez 3 patients : pancréatite aiguë (n=1), ulcère gastro-duodénal hémorragique (n=1), hernie ombilicale (n=1) et crise d'asthme (n=1).

Trois (2%) patients ont arrêté l'étude en raison d'EI non graves, liés au traitement : céphalée (intensité modérée), constipation (intensité modérée) et diathèse hémorragique (intensité sévère).

La majorité des EI était d'intensité légère ou modérée. Huit (5%) patients ont rapporté 10 EI d'intensité sévère (endométriose et anxiété [1 patient], pancréatite aiguë, crise d'asthme, contusion hépatique, gastro-entérite, diathèse hémorragique, lésion articulaire, ulcère gastro-duodénal hémorragique et

hernie ombilicale [1 patient chacun]) et aucun patient n'a rapporté d'EI de grade de sévérité >3. Un EI d'intensité sévère a été considéré comme lié au traitement (diathèse hémorragique).

Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

### 3.3.4 Données issues du RCP

**Les informations du RCP n'intègrent pas les données issues de l'étude AMPLIPHY comparative versus saproptérine, les résultats finaux de celle-ci ayant été disponibles qu'après l'octroi de l'AMM.**

Selon les RCP, et sur la base des deux études cliniques menées chez des patients atteints de phénylcétonurie APHENITY (PTC923-MD-003-PKU) et PTC923-MD-004-PKU<sup>24</sup>, les effets indésirables les plus fréquents étaient une infection des voies respiratoires supérieures (19,8 %), des céphalées (15,3 %), une diarrhée (14,9 %), suivie de douleurs abdominales (12,2 %), décoloration des selles (4,5 %) et hypophénylalaninémie (2,7 %). Aucun autre effet indésirable n'est listé dans le RCP.

Dans l'ensemble, dans les études cliniques sur la PCU, la sépiaptérine a été bien tolérée chez les patients pédiatriques. La fréquence, le type et la sévérité des événements indésirables dans tous les groupes d'âge des patients pédiatriques étaient cohérents avec ceux observés chez les adultes. Les données de sécurité à long terme sont limitées.

### 3.3.5 Plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de SEPHIENCE (sépiaptérine) (version 1 du 01/05/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

|                               |                                                                                                                                      |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Risques importants identifiés | Aucun                                                                                                                                |
| Risques importants potentiels | Aucun                                                                                                                                |
| Informations manquantes       | <ul style="list-style-type: none"><li>– Tolérance à long terme</li><li>– Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement</li></ul> |

Les activités additionnelles de pharmacovigilance incluent l'évaluation de la tolérance à long terme de la sépiaptérine dans le cadre de l'étude de phase 3 en ouvert PTC923-MD-004-PKU (en cours).

## 3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

## 3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

<sup>24</sup> Ces données incluaient 222 patients exposés à la sépiaptérine jusqu'à 60 mg/kg/jour : 15 (6,8 %) étaient âgés de < 2 ans, 25 (11,3 %) étaient âgés de 2 à < 6 ans, 46 (20,7 %) étaient âgés de 6 à < 12 ans, 55 (24,8 %) étaient âgés de 12 à < 18 ans, et 81 (36,5 %) étaient âgés de ≥ 18 ans, et la durée médiane du traitement (en semaines) était de 34,286.

## Dans l'indication évaluée

### Enfant et adolescent

| Nom de l'étude                       | Schéma de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                 | Disponibilité des données                |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Etude EPIPHENY<br><i>NCT06302348</i> | Étude de phase IIIb, en ouvert, visant à évaluer l'efficacité à long terme de la sépiaptérine en termes de préservation des fonctions neurocognitives chez les enfants (dès la naissance) atteints de PCU lorsque le traitement est initié dès la petite enfance. | Date estimée de fin d'étude : 28/02/2031 |

## Dans d'autres indications

Sans objet.

## 4. Discussion

La demande d'accès précoce post-AMM de SEPHIENCE (sépiaptérine) dans l'indication « traitement des patients pédiatriques et adultes atteints de PCU et ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (définie par taux de Phé > 360 µmol/L jusqu'à 12 ans et > 600 µmol/L à partir de 12 ans) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles » repose essentiellement sur les données issues de deux études de phase 3 comparatives randomisées, l'une versus placebo (étude APHENITY, en double-aveugle), l'autre versus KUVAN (saproptérine) en cross-over (étude AMPLIPHY, en ouvert).

Des données descriptives issues d'une analyse intermédiaire d'une étude mono-bras, qui incluait notamment des patients issus de l'étude APHENITY, ont également été fournies.

L'ensemble de ces 3 études incluait des patients atteints de PCU naïfs de tout traitement (saproptérine ou pegvaliase) autre qu'un régime contrôlé en phénylalanine (Phé), ainsi que des patients recevant de la saproptérine (KUVAN et génériques) ou de la pegvaliase (PALYNZIQ) à l'inclusion ou ayant déjà reçu ces traitements par le passé, qu'ils soient répondeurs ou non au test au BH4.

Pour être inclus dans les deux études de phase 3 comparatives, les patients devaient avoir un taux sanguin de Phé  $\geq 360$  µmol/L sous le traitement en cours. Tous suivaient un régime contrôlé en Phé qui ne devait pas être modifié durant l'étude.

Les 2 études comparatives se déroulaient en 2 parties : la 1<sup>ère</sup> visait à identifier les patients répondeurs à la sépiaptérine (réduction d'au moins 15 ou 20% du taux sanguin de Phé selon l'étude), puis seuls les patients « répondeurs » étaient randomisés dans la partie 2 comparative. Dans ces 2 études, l'analyse principale était conduite chez les patients ayant obtenu une réduction du taux sanguin de Phé d'au moins 30% au cours de la partie 1 (population PAS), et une analyse secondaire, hiérarchisée, était conduite dans la population totale randomisée (population FAS). Seuls des patients âgés de 2 ans et plus ont été inclus dans ces analyses comparatives.

Dans ces 2 études, le critère principal de jugement était la variation moyenne du taux sanguin de Phé entre l'inclusion dans la partie 2 et la fin de la période de traitement.

Au total, ces 2 études ont permis de démontrer, chez des patients identifiés comme « répondeurs » à SEPHIENCE (sépiaptérine) :

- La supériorité de SEPHIENCE (sépiaptérine) versus placebo après 6 semaines en termes de :
  - Réduction moyenne du taux sanguin de Phé, à la fois dans la population PAS (n=98) et dans la population FAS (n=110), avec une différence moyenne des moindres carrés

- entre les groupes de -395,9  $\mu\text{mol/l}$  (IC 95% : -463,1 ; -328,7 ;  $p < 0,001$ ) et de -354,9 (IC95% : -427,1 ; -282,7 ; ;  $p < 0,001$ ) respectivement,
- Pourcentage de patients avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 600 \mu\text{mol/L}$  dans la partie 2 ayant atteint un taux sanguin de Phé  $< 600 \mu\text{mol/L}$ , à la fois dans la population PAS (92,9% versus 30,0%, OR=30,3 [IC95% : 5,3 ; 294,2],  $p < 0,0001$ ) et dans la population FAS (81,3% versus 30,3%, OR=10,68 ; IC95% : [2,76 ; 41,27] ;  $p < 0,0001$ ),
  - Pourcentage de patients avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 360 \mu\text{mol/L}$  dans la partie 2 ayant atteint un taux sanguin de Phé  $< 360 \mu\text{mol/L}$ , à la fois dans la population PAS (84,1% versus 9,3%, OR=51,5 [IC95% : 12,3 ; 245,3],  $p < 0,0001$ ) et dans la population FAS (78,0% versus 10,4%, OR=25,7 ; IC95% : [7,7 ; 82,7] ;  $p < 0,0001$ ).
- La supériorité de SEPHIENCE (sépiaptérine) versus saproptérine après 4 semaines (2 séquences de traitement) en termes de :
- Réduction moyenne du taux sanguin de Phé, à la fois dans la population PAS (n=58) et dans la population FAS (n=62), avec une différence moyenne des moindres carrés entre les groupes de -180,4  $\mu\text{mol/l}$  (IC 95% : -229,5 ; -131,4 ;  $p < 0,001$ ) et de -181,1 (IC95% : -228,5 ; -133,7 ;  $p < 0,001$ ) respectivement,
  - Pourcentage de patients avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 600 \mu\text{mol/L}$  dans la partie 2 ayant atteint un taux sanguin de Phé  $< 600 \mu\text{mol/L}$ , à la fois dans la population PAS (89,2% versus 51,3%, OR=12,5 [IC95% : 2,6 ; 60,6],  $p = 0,0028$ ) et dans la population FAS (89,7% versus 52,4%, OR=14,8 ; IC95% : [2,99 ; 73,68] ;  $p = 0,0017$ ),
  - Pourcentage de patients avec un taux sanguin de Phé à l'inclusion  $\geq 360 \mu\text{mol/L}$  dans la partie 2 ayant atteint un taux sanguin de Phé  $< 360 \mu\text{mol/L}$ , à la fois dans la population PAS (69,2% versus 39,2%, OR=3,95 [IC95% : 1,56 ; 10,04],  $p = 0,0048$ ) et dans la population FAS (67,3% versus 38,2%, OR=3,9 ; IC95% : [1,57 ; 9,69] ;  $p = 0,0043$ ).

A titre informatif, les données intermédiaires de l'étude de suivi non comparative portant sur un sous-groupe de 102 patients âgés de 2 mois et plus préalablement identifiés comme répondeurs à la sépiaptérine, et considérés comme « contrôlés » (taux sanguin de Phé  $< 360 \mu\text{mol/L}$ ), suggèrent que la sépiaptérine a permis une augmentation supérieure à 2 fois la consommation quotidienne moyenne de Phe (27,6 mg/kg/jour au début de l'étude contre 62,5 mg/kg/jour à la semaine 26) tout en maintenant les taux sanguins de Phé  $< 360 \mu\text{mol/L}$ .

Dans l'ensemble des études, la sépiaptérine est apparue globalement bien tolérée, notamment dans la population pédiatrique, sans mise en évidence de signal majeur de sécurité. Les événements indésirables rapportés étaient essentiellement d'intensité légère à modérée. Selon le RCP, la fréquence, le type et la sévérité des événements indésirables dans tous les groupes d'âge des patients pédiatriques étaient cohérents avec ceux observés chez les adultes. Les données de tolérance à long terme restent limitées. Le PGR de SEPHIENCE (sépiaptérine) ne mentionne aucun risque important identifié ou potentiel.

Dans les études de phase 3 comparatives, aucun EI grave ni d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement n'a été rapporté. Le profil de tolérance de la sépiaptérine est apparu globalement similaire à celui de la saproptérine, marqué notamment par des infections des voies respiratoires supérieures, des maux de tête et des troubles gastro-intestinaux. Il a néanmoins été observé davantage de troubles gastro-intestinaux sous sépiaptérine, notamment de nausées (10% vs 3%) et diarrhée (10% vs 2%). Les céphalées et infections des voies respiratoires supérieures ont été plus fréquentes sous saproptérine.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Dans les deux études de phase 3, les analyses comparatives ont été réalisées sur une population sélectionnée de patients et non sur l'ensemble des patients initialement inclus : seuls les patients identifiés comme « répondeurs » à la sépiaptérine lors de la 1<sup>ère</sup> partie de l'étude ont été randomisés dans la partie 2 comparative (population FAS). L'analyse principale a de plus été conduite dans un sous-groupe des patients randomisés, à savoir ceux dont la réduction du taux sanguin de Phé était  $\geq 30\%$  au cours de la partie 1 qui représentaient 64% (98/154) des patients  $\geq 2$  ans inclus dans l'étude APHENITY et 71% (58/82) des patients inclus dans l'étude AMPLIPHY. La supériorité de la sépiaptérine a toutefois été également démontrée dans l'ensemble de la population randomisée qui représentait respectivement 70% (110/154) et 76% (62/82) des patients inclus. Ainsi, la supériorité de la sépiaptérine, notamment en comparaison à la saproptérine, n'est pas établie dans l'ensemble de la population atteinte de PCU incluse dans les études mais uniquement dans la sous-population de patients considérés comme « répondeurs » tels que définis dans chacune des études. On peut de plus noter que :
  - Le seuil de 15 ou 20% de réduction de Phé n'est pas une définition standard de réponse au traitement eu égard au seuil de 30% classiquement retenu pour le test à la saproptérine réalisé chez les patients diagnostiqués conformément aux recommandations françaises du PNDP (2018) et européennes (2025). Cette approche a toutefois été jugée acceptable par l'EMA considérant que la pratique clinique repose souvent sur une évaluation individuelle de la réponse.
  - L'EMA a exigé que le RCP de SEPHIENCE (sépiaptérine), qui n'intègre pas les données issues de l'étude AMPLIPHY (résultats disponibles postérieurement à l'octroi de l'AMM), mentionne : « *Dans l'étude clinique pivot de phase 3 [APHENITY], un seuil de 15 % ou plus de réduction des taux sanguins de phénylalanine (Phe) a été utilisé pour déterminer la réponse. Il n'existe pas de données contrôlées sur l'efficacité et la sécurité chez les patients qui ne présentent pas une réduction de 15 % ou plus de leur taux sanguin de Phe après avoir reçu de la sépiaptérine pendant 14 jours. La détermination de la réponse pour un patient atteint de PCU et l'arrêt de l'utilisation du médicament est à la discrétion du médecin* ».
  - A la différence de SEPHIENCE (sépiaptérine), le libellé d'AMM des spécialités à base de saproptérine) restreint son utilisation aux patients « *identifiés comme répondeurs à ce type de traitement* ». Le RCP précise que « *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. 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, ces patients ne doivent pas être traités par Kuvan et la prise de Kuvan doit être suspendue* ».
  - Les patients atteints de PCU classique, forme la plus sévère et habituellement les moins sensibles à la saproptérine, sont sous représentées dans les études (environ 17% des patients dans chacune des études, contre plus de 50% en pratique)<sup>25</sup>,
  - Dans les 2 études, la majorité des patients identifiés comme répondeurs au BH4 l'étaient également à la sépiaptérine (plus de 80%).
- Le taux sanguin de Phé est un biomarqueur pertinent dans la PCU, son élévation chronique étant la cause des complications neurologiques et la réduction durable de la Phé dans les cibles thérapeutiques recommandées adaptées à l'âge étant l'objectif de toute prise en charge de la PCU (paramètre de surveillance des patients PCU). L'EPAR mentionne qu'il s'agit d'un critère

<sup>25</sup> Alicia Hillert, Yair Anikster, Amaya Belanger-Quintana, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria Am J Hum Genet. 2020 Jul 14;107(2):234–250. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.06.006

de substitution d'efficacité accepté par l'EMA dans cette pathologie, retenu dans la grande majorité des études cliniques comme critère principal de jugement. Bien qu'il ait été observé une réduction importante des taux de Phé en comparaison au placebo et à la saproptérine, l'utilisation d'une variation moyenne comme critère de jugement ne reflète pas la stabilité du contrôle métabolique et masque l'hétérogénéité des réponses individuelles. Ainsi, il aurait été pertinent d'évaluer la proportion de patients atteignant le taux sanguin de Phé est inférieur au seuil cible recommandé en pratique clinique (patients « contrôlés ») parmi les critères secondaires hiérarchisés. Ce critère, évalué de façon post-hoc à la demande des autorités, a conforté la supériorité de la sépiaptérine démontrée dans l'analyse principale : dans l'étude AMPLIPHY, parmi les patients avec un taux de Phé à l'inclusion dans la partie 2 supérieur au taux cible recommandé, 88,5% des patients  $\geq 12$  ans traités par sépiaptérine (SEPHIENCE) ont atteint le taux cible à la fin de l'étude contre 44,0% des patients traités par saproptérine (KUVAN), et 76,5% versus 47,4% chez les patients  $< 12$  ans.

- L'étude AMPLIPHY versus saproptérine a été conduite en ouvert et non en double-aveugle. On ne peut écarter que cela ait pu introduire un biais d'estimation de la réduction moyenne du taux sanguin de Phé, dans une maladie où les taux de Phe peuvent fluctuer et où le régime diététique restrictif constitue un déterminant majeur des concentrations sanguines de Phé. A noter que cette étude n'a pas contribué à l'octroi de l'AMM (non disponible lors de l'évaluation par l'EMA), l'étude considérée comme pivot par l'EMA étant l'étude APHENITY appuyée par une étude de phase 2 de recherche de dose.
- L'ensemble des études a inclus une population hétérogène de patients atteints de PCU : patients sous saproptérine à l'inclusion ou traités par le passé, patients naïfs de ce traitement, patients avec des niveaux variables de contrôle métabolique (taux de Phé à l'inclusion variable, dans les cibles thérapeutiques ou non pour les plus de 12 ans), patients répondeurs ou non au test au BH4. Bien que les analyses en sous-groupes soient globalement cohérentes avec l'analyse principale dans les 2 études, elles suggèrent que le bénéfice versus saproptérine pourrait être moindre voire inexistant chez les patients qui avaient un taux de Phé  $< 600 \mu\text{mol/L}$  à l'inclusion, et que le bénéfice versus saproptérine et placebo pourrait être moindre chez les patients « non répondeurs au test au BH4 » et ceux non traités par saproptérine à l'inclusion. Toutefois la portée de ce résultat reste incertaine eu égard au caractère exploratoire de ces analyses, des faibles effectifs, et en l'absence de test d'interaction réalisé.
- La définition d'un « répondeur au test BH4 » reposait sur les antécédents médicaux des patients tels que rapportés dans leurs dossiers médicaux accessibles par les centres et non sur des tests standardisés réalisés dans le cadre des études cliniques. La fiabilité de cette information est donc source d'incertitudes, en notant de plus qu'elle était manquante pour une part importante des patients (40% dans l'étude APHENITY, 20% dans l'étude AMPLIPHY). Les patients définis comme non répondeurs à la saproptérine selon les pratiques françaises actuelles sont donc difficilement identifiables avec certitude. En notant que dans l'étude APHENITY 26 % des patients de la population FAS étaient considérés comme non répondeurs au test au BH4 et 15 % dans l'étude AMPLIPHY, et que respectivement 21 % et 54 % étaient traités par saproptérine à l'entrée dans l'étude.
- Dans l'étude AMPLIPHY, l'utilisation de la saproptérine comme comparateur n'était pas totalement conforme à son AMM. Les patients pouvaient être inclus qu'ils soient répondeurs ou non à la saproptérine, or l'AMM de la saproptérine en Europe est restreinte aux patients identifiés comme répondeurs à ce traitement (test au BH4). Les analyses en sous-groupes étant exploratoires, et la fiabilité de l'information sur le statut « répondeur au test au BH4 » incertaine, la quantification du bénéfice selon que le patient soit répondeur ou non au test au BH4 reste source d'incertitudes. On peut néanmoins noter que la majorité des patients randomisés pour lesquels on disposait de l'information étaient dits « répondeurs au test au BH4 », que 86 %

d'entre eux avaient déjà été traités par saproptérine avant l'entrée dans l'étude et que 46 % recevaient de la saproptérine à l'inclusion.

- On ne dispose pas de données comparatives chez les patients de moins de 2 ans. Dans cette population, les preuves de l'efficacité de la sépiaptérine reposent avant tout sur l'étude de suivi non comparative en ouvert PTC923-MD-004 qui, à la date de la dernière analyse intermédiaire, avait inclus 33 enfants âgés de moins de 2 ans dont 8 âgés de moins de 1 an (durée d'exposition moyenne de 165,1 jours). Les données descriptives dans cette population suggèrent une efficacité et une tolérance similaire à celles des patients plus âgés. Ces données suggèrent par ailleurs une augmentation de la consommation quotidienne moyenne de Phe tout en maintenant une concentration sanguine de phénylalanine  $< 360 \mu\text{mol/L}$  pour la majorité des patients et quel que soit leur âge ( $< \text{ou} \geq 2$  ans).
- Les études contrôlées fournissent des données à court terme (4 à 6 semaines), ce qui ne permet pas d'évaluer de façon comparative la stabilité du contrôle métabolique sur le long terme, ni l'impact sur les symptômes cliniques ou le régime diététique liés à la diminution des taux de Phé. A noter qu'une étude de phase 3 en ouvert est en cours avec pour objectif d'évaluer l'efficacité à long terme de la sépiaptérine en termes de préservation des fonctions neurocognitives chez les enfants (dès la naissance) atteints de PCU lorsque le traitement est initié dès la petite enfance. De même, ces études comparatives ne permettent pas d'évaluer le bénéfice éventuel de la baisse de la phénylalaninémie sur l'allègement du régime diététique et la qualité de vie des patients.
- Les patients présentant une hyperphénylalaninémie « non contrôlée » au regard des taux cibles recommandés en France selon l'âge malgré une prise en charge par les options thérapeutiques restent difficiles à identifier avec certitude dans les études. On peut néanmoins noter que :
  - On dispose d'analyses exploratoires post-hoc chez les patients « non contrôlés » à l'inclusion dans la partie randomisée qui suggèrent un bénéfice de la sépiaptérine versus placebo et saproptérine en matière de proportion de patients atteignant les taux cibles à l'issue du traitement (analyses réalisées dans la population PAS uniquement). A noter que cette sous-population de patients « non contrôlés » à l'entrée dans la phase comparative représentait environ 70% des patients randomisés dans chacune des études.
  - Dans les deux études, certains des patients définis comme « non répondeurs au test au BH4 » à l'entrée dans l'étude ont été « répondeurs » à la sépiaptérine (environ 50% dans chacune des études),
  - Les patients ayant été inclus dans la partie randomisée de l'étude AMPLIPHY étaient pour environ 50% traités par saproptérine à l'entrée dans la phase de sélection et 86% avaient déjà été traités par saproptérine avant l'étude, et près des  $\frac{2}{3}$  étaient considérés comme « répondeurs au test au BH4 ».

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité en termes de réduction des taux de phénylalanine. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables

aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de SEPHIENCE (sépiaptérine) dans l'indication concernée.

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

## **5.1 Maladie grave, rare ou invalidante**

**La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que** la phénylcétonurie est classée parmi les maladies rares, avec une incidence à la naissance estimée à environ 1/16 000 en France. Son évolution naturelle sans traitement se fait vers l'installation de troubles neurologiques graves et irréversibles, et elle altère fortement la qualité de vie des patients du fait des manifestations cliniques et des contraintes du régime diététique.

## **5.2 Absence de traitement approprié**

**Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où** SEPHIENCE (sépiaptérine) est destiné à traiter des patients atteints de PCU ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux de Phé > 360 µmol/L jusqu'à 12 ans et > 600 µmol/L à partir de 12 ans) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles représentées par les médicaments à base de saproptérine et le traitement diététique.

## **5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement**

**La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.**

## **5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent**

**Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car** il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité dans la prise en charge au regard des résultats de deux études comparatives de phase III réalisées chez des patients atteints de PCU identifiés comme répondeurs à la sépiaptérine (réduction du taux de phénylalanine  $\geq 30\%$  à l'issue d'une période de sélection de 14 jours de traitement pour la population d'analyse principale), incluant notamment des patients ayant un taux de phénylalanine non contrôlé (> 360 µmol/L jusqu'à 12 ans et > 600 µmol/L à partir de 12 ans) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles. En effet, un bénéfice significatif de la sépiaptérine en matière de réduction des taux de phénylalanine après 4 à 6 semaines a été démontré à la fois versus placebo (étude APHENITY), avec une différence moyenne entre les groupes de -395,9 µmol/L (IC 95% : -463,1 ; -328,7 ;  $p < 0,001$ ), et versus saproptérine (étude AMPLIPHY), avec une différence moyenne entre les groupes de -180,4 µmol/L (IC 95% : -229,5 ; -131,4 ;  $p < 0,001$ ). De même, dans le groupe sépiaptérine, une proportion plus élevée de patients ayant un taux initial de Phé  $\geq 600$  µmol/L ou  $\geq 360$  µmol/L a atteint respectivement un taux < 600 µmol/L ou < 360 µmol/L par rapport au placebo et à la saproptérine. A noter que l'ensemble des études a inclus une population hétérogène de patients atteints de PCU : patients sous saproptérine à l'inclusion ou traités par le passé, patients naïfs de ce traitement, patients avec des niveaux variables de contrôle métabolique (taux de Phé à l'inclusion variable, dans les cibles thérapeutiques ou non pour les plus de 12 ans), patients répondeurs ou non

au test au BH4. Bien que les analyses en sous-groupes soient globalement cohérentes avec l'analyse principale dans les 2 études, elles suggèrent que le bénéfice versus saproptérine pourrait être moindre voire inexistant chez les patients qui avaient un taux de Phé < 600 µmol/L à l'inclusion, et que le bénéfice versus saproptérine et placebo pourrait être moindre chez les patients « non répondeurs au test au BH4 » et ceux non traités par saproptérine à l'inclusion.

Le médicament dispose d'un plan de développement adapté, incluant notamment deux études de phase III comparatives randomisées versus placebo et saproptérine, et présente des résultats étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

## 5.5 Recommandations

**La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de SEPHIENCE (sépiaptérine) dans l'indication « traitement des patients pédiatriques et adultes atteints de PCU et ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux de Phé > 360 µmol/L jusqu'à 12 ans et > 600 µmol/L à partir de 12 ans) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles ».**

**Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.**

**La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.**

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.