

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 janvier 2014

PHEBURANE 483 mg/g, granulés

Boite de 1 flacon de 174 g de granulés + 1 cuillère-mesure (CIP : 34009 274 191 8 8)

Laboratoire LUCANE PHARMA

DCI	phénylbutyrate de sodium
Code ATC (2012)	A16AX03 (Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« PHEBURANE est indiqué comme traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase. Il est indiqué dans toutes les formes à révélation néonatale (déficit enzymatique complet se révélant dans les 28 premiers jours de vie). Il est également indiqué dans les formes à révélation tardive (déficit enzymatique partiel s'exprimant après le premier mois de vie) avec antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique. »

SMR	Le service médical rendu de PHEBURANE est important.
ASMR	Compte tenu : - de la formulation galénique permettant de masquer le mauvais goût du phénylbutyrate de sodium - des données cliniques de suivi de 17 patients traités par PHEBURANE dans le cadre de son ATU mettant en évidence moins de vomissements et de décompensations hyperammonémiques sous PHEBURANE en comparaison avec AMMONAPS, PHEBURANE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à AMMONAPS, dans la prise en charge au long cours, en traitement adjuvant des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase.
Place dans la stratégie thérapeutique	La spécialité PHEBURANE 483 mg/g, granulés pour administration orale, est un traitement de fond des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase, en complément du régime hypoprotidique très strict.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée) : 31 juillet 2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière ATU de cohorte Rétrocession

Classification ATC	2012	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A16	Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
	A16A	Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
	A16AX	Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme
	A16AX03	Phénylbutyrate sodique

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de PHEBURANE 483 mg/g, granulés, dont le principe actif est le phénylbutyrate de sodium, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le phénylbutyrate de sodium est une pro-drogue, rapidement métabolisée en phénylacétate, composé métaboliquement actif. Après conjugaison par acétylation à la glutamine, le phénylacétate forme la phénylacétylglutamine ensuite excrétée par les reins. Cette dernière est un épurateur équivalent à l'urée et représente ainsi une voie enzymatique d'élimination alternative de l'azote. Ainsi, le phénylbutyrate de sodium permet l'élimination, par une voie alternative, de l'azote excédentaire provenant de l'alimentation et non utilisé pour la synthèse des protéines.

La spécialité PHEBURANE 483 mg/g est utilisée en France depuis septembre 2012 dans le cadre d'une ATU de cohorte et a obtenu une AMM dans le cadre d'une procédure européenne d'enregistrement de type « hybride ».

La forme granulés « multicouches » de PHEBURANE est une nouvelle forme galénique orale de phénylbutyrate de sodium, développée dans le but de masquer l'odeur et le mauvais goût de la spécialité AMMONAPS 940 mg/g granulés, spécialité à base du même principe actif actuellement sur le marché¹. L'objectif de cette nouvelle formulation est d'améliorer l'adhésion/l'observance au traitement, en particulier chez l'enfant.

¹ AMMONAPS existe également sous la forme de comprimés dosés à 500 mg de phénylbutyrate de sodium.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« PHEBURANE est indiqué comme traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée impliquant un déficit en carbamylphosphate synthétase, en ornithine transcarbamylase ou en argininosuccinate synthétase.

Il est indiqué dans toutes les formes à révélation néonatale (déficit enzymatique complet se révélant dans les 28 premiers jours de vie). Il est également indiqué dans les formes à révélation tardive (déficit enzymatique partiel s'exprimant après le premier mois de vie) avec antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par PHEBURANE doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience du traitement des désordres du cycle de l'urée.

La dose quotidienne doit être adaptée à chaque patient en fonction de sa tolérance aux protéines et des apports protidiques alimentaires journaliers nécessaires à sa croissance et à son développement.

La dose totale quotidienne de phénylbutyrate de sodium habituellement utilisée en pratique clinique est de :

- 450 - 600 mg/kg/jour chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de moins de 20 kg
- 9,9 - 13,0 g/m²/jour chez les enfants de plus de 20 kg, les adolescents et les adultes.

La sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 20 g/jour ne sont pas établies.

Surveillance thérapeutique :

Les taux plasmatiques d'ammoniaque, d'arginine, d'acides aminés essentiels (en particulier les acides aminés branchés), de carnitine et de protéines sériques doivent être maintenus dans les limites de la normale. Le taux plasmatique de glutamine doit être maintenu à un niveau inférieur à 1000 µmol/L.

Surveillance nutritionnelle :

PHEBURANE doit être associé à un régime hypoprotidique et, dans certains cas, à une supplémentation en acides aminés essentiels et en carnitine.

Dans les formes à révélation néonatale par déficit en carbamylphosphate synthétase ou en ornithine transcarbamylase, une supplémentation en citrulline ou en arginine à la dose de 0,17 g/kg/jour ou 3,8 g/m²/jour est nécessaire.

Dans le déficit en argininosuccinate synthétase, la supplémentation en arginine à la dose de 0,4 à 0,7 g/kg/jour ou 8,8 à 15,4 g/m²/jour est nécessaire.

Si une supplémentation calorique est indiquée, il est recommandé d'utiliser une préparation dépourvue de protéines. »

« Mode d'administration :

PHEBURANE est administré par voie orale.

En raison de sa lente dissolution, PHEBURANE ne doit pas être administré par sonde nasogastrique ou gastrostomie.

La dose quotidienne totale doit être répartie en plusieurs prises équivalentes administrées au moment de chaque repas ou prise alimentaire (par exemple 4 à 6 fois par jour chez le petit enfant).

Les granulés peuvent être directement avalés à l'aide d'une boisson (eau, jus de fruit, ou préparations infantiles sans protéines) ou saupoudrés sur une cuillerée d'aliments solides (purée de pomme de terre, compote de pommes) ; dans ce cas, il est important que la prise soit immédiate afin de préserver le masquage du goût.

Une cuillère-mesure graduée, permettant de mesurer jusqu'à 3 g de phénylbutyrate de sodium par incréments de 250 mg est fournie. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'uréogénèse hépatique permet normalement de convertir l'ammoniaque (composé toxique) en urée (composé librement éliminé dans les urines). Les désordres du cycle de l'urée sont des affections héréditaires rares qui résultent du déficit d'une des 6 enzymes du cycle de l'urée et qui aboutissent à l'accumulation d'ammoniaque dans l'organisme.

Les formes néonatales (conséquence d'un déficit enzymatique complet) sont particulièrement sévères, provoquant un coma après quelques jours de vie et une évolution spontanée vers le décès en période néonatale en cas de retard diagnostique et thérapeutique. Après ce coma hyperammonémique inaugural, si le patient survit, les traitements médicamenteux associés à un régime fortement limité en protéine visent à normaliser l'ammoniémie. Cependant toute infection, même banale, un écart de régime, un arrêt intempestif des médicaments épurateurs, peut conduire à une décompensation hyperammonémique pouvant également être fatale. Environ les 2/3 des patients gardent des séquelles neurologiques de leur coma hyperammonémique initial^{2 3}.

Les formes à révélation tardive, liées à un déficit enzymatique partiel, ont des présentations cliniques plus variées : retard mental sans épisode de coma hyperammonémique, ou bien coma hyperammonémique brutal avec intelligence normale. La prise en charge est adaptée aux résultats biologiques : il peut s'agir juste d'un régime végétarien ou, selon les cas, un traitement très semblable à celui pratiqué pour les patients ayant une forme néonatale.

Sans traitement, la maladie évolue spontanément vers le coma puis la mort pour la forme à révélation néonatale, vers un retard mental ainsi qu'un retard de croissance et du développement pour les formes à révélation plus tardive.

Depuis l'utilisation de phénylbutyrate de sodium par voie orale, en traitement de fond, la survie de ces patients est comprise entre 80% chez les sujets avec des désordres du cycle de l'urée à manifestation néonatale, 98% chez les sujets avec des désordres du cycle de l'urée à révélation tardive et jusqu'à 100% des sujets ayant bénéficié d'un diagnostic *in utero* et d'un traitement précoce. Ce résultat reste stable depuis des années.^{4 5}

La spécialité AMMONAPS, à base de phénylbutyrate de sodium, a une AMM en France depuis décembre 1999. Cette spécialité existe sous forme de comprimés non enrobés destinés aux adultes et aux enfants capables d'avaler des comprimés et sous forme de granulés destinés aux nourrissons et aux enfants incapables d'avaler des comprimés. La forme granulé d'AMMONAPS, dont la conservation doit se faire au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C), peut être administrée par sonde de gastrostomie ou nasogastrique.

² Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. J Pediatr 2001;138(1 Suppl):S46-54

³ Msall M, Batshaw ML, Suss R et al. Neurologic Outcome in Children with Inborn Errors of Urea Synthesis N Engl J Med 1984 ;310:1500-5.

⁴ Maestri NE et al. Prospective treatment of urea cycle disorders. J Pediatr Drugs 2007 ; 9 :283-8

⁵ Maestri NE, Clissold DB, Brusilow SW. Long-term survival of patients with arginosuccinate synthetase deficiency. J Pediatr 1995 ;127 :292-35

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
AMMONAPS 500 mg, comprimés, Boîte de 250	Oui	AMMONAPS est indiqué comme traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase. Il est indiqué dans les formes <i>néonatales</i> (déficit enzymatique complet se révélant dans les 28 premiers jours de vie) et dans les formes de <i>révélation tardive</i> (déficit enzymatique partiel s'exprimant après le premier mois de vie) avec des antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.	13/06/ 2001	Important	« AMMONAPS en traitement de troisième intention, présente une amélioration du service médical rendu majeure (de niveau I) dans le traitement des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase »	Coll.
AMMONAPS 940 mg/g, granulés, Flacon de 266 g						
(phénylbutyrate de sodium) SOBI**						

* classe pharmaco-thérapeutique

** exploitant actuel

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les spécialités AMMONAPS sont les seuls comparateurs cliniquement pertinents de PHEBURANE.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Identique à celle de l'AMM
Autriche		
Danemark		
Pays-Bas		
Portugal		
Royaume-Uni	En cours	Identique à celle de l'AMM
Espagne		
Finlande		
Italie		
Norvège		
Suède		

Les dossiers de demande de prise en charge dans les autres pays de l'Union Européenne sont en cours de préparation.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a présenté :

- les résultats d'une étude de bioéquivalence à l'AMMONAPS 940mg/g granulés réalisée chez des volontaires sains,
- les données cliniques issues du suivi de l'ATU de cohorte chez des patients atteints de désordre du cycle de l'urée, avant et après administration de PHEBURANE (cf chapitre 08.3 Données d'utilisation/de prescription).

Le laboratoire n'a pas estimé nécessaire de réaliser une étude clinique comparative dans la mesure où le médicament actuellement sur le marché associé à un régime hypoprotidique est considéré comme ayant démontré l'efficacité du principe actif de PHEBURANE (phénylbutyrate de sodium).

08.1 Efficacité

	Etude de la bioéquivalence d'une prise orale unique de 5 g de phénylbutyrate de sodium sous forme de granulés de PHEBURANE 483 mg/g par rapport à la forme poudre de référence (AMMONAPS 940 mg/g) ⁶ .	
Type de l'étude	Etude randomisée, ouverte, monocentrique, croisée (« cross-over ») chez des volontaires sains, à jeun.	
Date et durée de l'étude	16/08/2011- 05/09/2011	
Objectif principal de l'étude	Vérifier la bioéquivalence entre une prise orale unique de 5 g de phénylbutyrate de sodium sous forme de granulés de PHEBURANE 483 mg/g par rapport à la forme poudre de référence (AMMONAPS 940 mg/g).	
METHODE		
Critères de sélection	Volontaires sains des deux sexes	
Cadre et lieu de l'étude	Etude monocentrique réalisée en Afrique du Sud	
Produits étudiés	2 groupes :	
	phénylbutyrate de sodium (AMMONAPS)	phénylbutyrate de sodium (PHEBURANE)
	1 prise unique par voie orale de 5 g de phénylbutyrate de sodium, soit 5,32 g de granulés d'AMMONAPS	1 prise unique par voie orale de 5 g phénylbutyrate de sodium, soit 10,21 g granulés de PHEBURANE
Critère de jugement principal	Cmax (concentration plasmatique maximale) ASC0-t (Aire sous courbe des concentrations plasmatiques dans le temps de 0h jusqu'à la dernière concentration mesurable)	
Taille de l'échantillon	14 volontaires recevant sur deux périodes une dose à jeun de chacun des deux produits à l'étude	
Méthode de randomisation	Etude ouverte en dose unique avec deux traitements, deux périodes, en cross-over. Lors de la prise d'un des produits à l'essai, pour chaque période, des échantillons plasmatiques étaient collectés : juste avant l'administration puis à 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 et 16,0 heures après l'administration. Le changement de groupe de traitement et ainsi la prise de chacun des produits étaient séparés de 7 jours.	
Méthode d'analyse des résultats	Limite de Quantification: 488 ng/mL ; méthode validée de 488 ng/mL à 500 µg/mL Les paramètres pharmacocinétiques dérivent des concentrations plasmatiques de phénylbutyrate obtenues. La bioéquivalence du produit test et du produit de référence était vérifiée sur les intervalles de confiance ajustés à 94,12% de la Cmax et de l'ASC(0-t) du phénylbutyrate comparés aux limites conventionnelles de bioéquivalence de 80,00% à 125,00%. Les analyses de variance (ANOVA) ont aussi été conduites sur les données brutes et log transformées de Cmax, t1/2, ASC0-t et ASC0-∞ de phénylbutyrate incluant les effets traitement, séquence, période et sujet. Les Tmax ont été comparés par un test non-paramétrique de Wilcoxon.	

⁶ Guffon N, Kibleur Y, Copalu W et al. Developing a new formulation of sodium phenylbutyrate. Arch Dis Child 2012; 97:1081-5.

RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	13 (Un sujet est sorti de l'étude après la prise d'AMMONAPS, aussi ses paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été pris en compte dans l'analyse de la bioéquivalence)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Volontaires sains pris comme leurs propres témoins (2 périodes par sujet)
Résultats inhérents au critère de jugement principal	La Cmax moyenne pour PHEBURANE était de 212,453 µg/mL et de 225,150 µg/mL pour AMMONAPS. L'estimateur statistique du ratio des moindres carrés des moyennes de Cmax était de 94,32% avec un intervalle de confiance ajusté de 86,95 à 102,31%. Les ASC0-t étaient de 445,427 µg/mL pour PHEBURANE et de 464,880 µg/mL pour AMMONAPS. L'estimateur statistique du ratio des moindres carrés des moyennes d'ASC0-t était de 95,61 avec un IC ajusté compris entre 90,34 et 101,19%. L'analyse de la première cohorte (14 patients) a permis de démontrer la bioéquivalence.

PHEBURANE a démontré sa bioéquivalence avec le produit actuellement sur le marché (AMMONAPS) en termes d'exposition totale (aires sous la courbe des concentrations plasmatiques) et de concentration plasmatique maximale.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

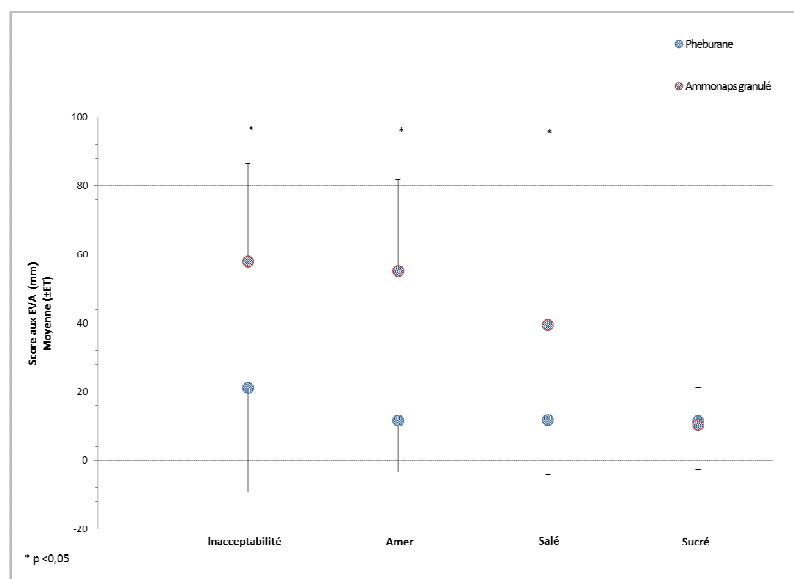
Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique sur la tolérance de la spécialité PHEBURANE 483 mg/g, granulés.

Une expérimentation in vitro à l'aide d'un dispositif de langue électronique a mis en évidence l'action stimulante du phénylbutyrate de sodium sur les récepteurs sensibles à l'amertume (acides, neutres et basiques), au goût salé, à l'astringence, à l'acidité, au goût umami, ainsi que des récepteurs témoins de la rémanence du goût (« arrière-goût »)⁷.

Dans l'étude de bioéquivalence, les volontaires sains ont noté, après la prise de chacun des produits, les scores d'amertume, de salinité, de douceur (goût sucré) et d'acceptabilité générale, sous forme d'échelles visuelles analogiques (EVA). Chaque sujet évaluait chacun des 2 produits, et était son propre témoin. Immédiatement après la prise, il a été mis en évidence des différences en faveur de PHEBURANE, qui était à la fois moins amer, moins salé et globalement plus acceptable que l'AMMONAPS granulé (Figure 1). Au bout de 30 minutes, les différences étaient moins marquées et étaient négligeables 2 heures après la prise.

⁷ Institute of pharmaceuticals and biopharmaceuticals. Heinrich Heine University, Düsseldorf. Taste masking efficiency of two different sodium phenylbutyrate formulations for Lucane Pharma by C Tissen, J Breikreutz. 01/02/2011.

Figure 1 : Caractéristiques du goût chez 13 volontaires sains immédiatement après la prise d'une dose



Selon le RCP : « Dans les essais cliniques menés avec le phénylbutyrate de sodium, 56 % des patients ont présenté au moins un événement indésirable et 78 % de ces événements indésirables ont été considérés comme non reliés au phénylbutyrate de sodium. Ces effets indésirables concernent essentiellement les appareils reproductif et gastro-intestinal. »

Les effets indésirables mentionnés comme étant « très fréquents » ou « fréquents » dans le RCP de PHEBURANE sont indiqués dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Effets indésirables « fréquents » et « très fréquents » mentionnés dans le RCP de PHEBURANE

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent*	Anémie, thrombocytopénie, leucopénie, leucocytose, thrombocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Acidose métabolique, alcalose, diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression, irritabilité
Affections du système nerveux	Fréquent	Syncope, céphalées
Affections cardiaques	Fréquent	Œdème
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale, vomissements, nausées, constipation, dysgueusie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash, odeur anormale de la peau
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Acidose tubulaire rénale
Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent**	Aménorrhée, menstruations irrégulières
Investigations	Fréquent	Baisse des concentrations sanguines de potassium, d'albumine, de protéines totales et de phosphate. Hausse des concentrations sanguines en phosphatases alcalines, transaminases, bilirubine, acide urique, chlorure, phosphate et sodium. Prise de poids.

* Fréquent : $\geq 1/100$ et $< 1/10$

** Très fréquent : $\geq 1/10$

08.3 Données d'utilisation/de prescription

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, 21 patients ont été inclus entre novembre 2012 et octobre 2013. En mai 2013 (date d'analyse), des données cliniques d'utilisation de PHEBURANE étaient disponibles pour 17 des 21 patients suivis.

L'objectif du suivi de ces patients était de vérifier que le PHEBURANE conservait un rapport bénéfice/risque conforme à son RCP. Les patients suivaient un Protocole d'Utilisation Thérapeutique dans le cadre de cette ATU. Une comparaison descriptive entre les périodes avant et après PHEBURANE a été effectuée.

o Caractéristiques des patients :

- Sexe : 6 garçons et 11 filles
- Age : 3 à 24 ans, moyenne de $7,9 \pm 5,4$ ans
- Poids moyen : $21,2 \pm 10,5$ kg
- Taille moyenne : 114 ± 27 cm

o Traitement :

Les patients pouvaient être inclus dans l'ATU soit après traitement par AMMONAPS granulés (en cas d'impossibilité d'avaler les comprimés d'AMMONAPS), soit parce qu'ils n'ont pas « accepté » ce traitement avec les granulés ou le comprimé d'AMMONAPS.

La dose moyenne prescrite était de $4,4 \pm 2,7$ g/j de phénylbutyrate de sodium. La durée de traitement était comprise entre 2 et 8 mois.

Les traitements associés étaient le benzoate de sodium (13 patients), et/ou l'arginine (9 patients) et/ou la citrulline (8 patients).

o Méthode :

PHEBURANE et AMMONAPS ont été évalués sur les paramètres suivants :

- Acceptabilité et facilité d'administration
- Vomissements lors de l'administration
- Nombre d'épisodes d'hyperammoniémie

o Résultats (Tableau 2) :

Tableau 2 : Résultats de tolérance (facilité d'administration, vomissement) et d'efficacité (nombre d'épisodes hyperammoniémie) de 17 patients inclus dans l'ATU de cohorte (date d'analyse : mai 2013)

	AMMONAPS	PHEBURANE
Facilité d'administration	7/17	16/17
Vomissements lors des prises	4/17	0/17
Nombre de patients avec un ou plusieurs épisodes d'hyperammoniémie [Nombre d'épisodes par patient]	6/17 [1-3]	0/17 [0]

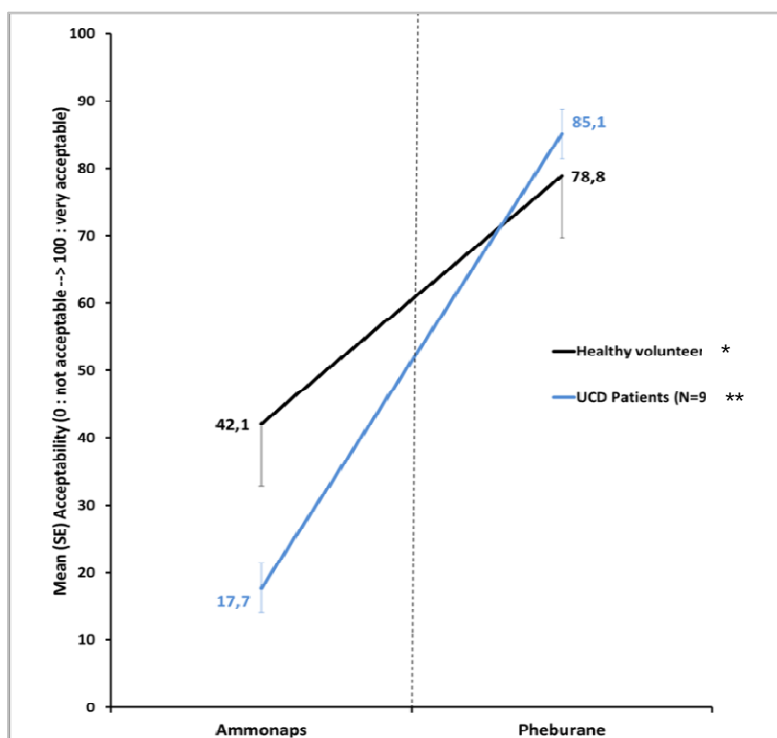
1) Acceptabilité et facilité d'administration:

PHEBURANE a été administré *per os* de façon simple chez 16 des 17 patients. Un patient n'a pas reçu PHEBURANE en raison d'un inconfort lié à la granularité perçue du produit. Sous AMMONAPS, l'administration a nécessité son reconditionnement en gélules (3 cas), son administration par sonde nasogastrique (4 cas) ou via un bouton de gastrostomie (1 cas).

Les résultats d'acceptabilité de patients atteints de désordres du cycle de l'urée traités par AMMONAPS (non inclus dans l'ATU) et des volontaires sains de l'étude de bioéquivalence traités par AMMONAPS ont été mis en perspective avec ceux des patients traités par PHEBURANE dans

le cadre de l'ATU. Les résultats suggèrent une acceptabilité plus élevée chez les patients traités par PHEBURANE que par AMMONAPS (Figure 2).

Figure 2 : Comparaison de l'acceptabilité du traitement par AMMONAPS et PHEBURANE via une échelle visuelle analogique chez 13 volontaires sains et 9 patients atteints de désordres du cycle de l'urée



* Données issues de l'étude de bioéquivalence chez le volontaire sain

** Données issues de patients atteints de désordres du cycle de l'urée traités par AMMONAPS (inclus ou non dans l'ATU) et traités par PHEBURANE (inclus dans l'ATU)

Par ailleurs, selon une enquête réalisée dans 3 centres de référence en France (Paris-Necker, Lyon, Lille) chez 12 patients âgés de 2 à 15 ans traités par AMMONAPS, l'administration du médicament (données rapportées par les parents) est difficile (1 patient) ou très difficile (7 patients) et engendre fréquemment des vomissements (8 patients).

2) Vomissements :

Aucun des 17 patients sous PHEBURANE n'a rapporté de vomissements. Un total de 4/17 patients antérieurement sous AMMONAPS a rapporté des vomissements lors de la prise du médicament.

3) Nombre d'épisodes d'hyperammoniémie :

Sur les 17 patients, le nombre total d'épisodes hyperammoniémies dans les 6 mois précédant la mise sous PHEBURANE était de 10 rapportés chez 6 patients, soit 1 à 3 épisodes par patient. Ce taux est cohérent avec les données de la littérature⁸. Aucun épisode d'hyperammoniémie n'a été rapporté sous PHEBURANE. La durée du traitement sous PHEBURANE allait de 1 à 7 mois (Tableau 3).

⁸ Maestri NE, Clissold DB, Brusilow SW. Long-term survival of patients with arginosuccinate synthetase deficiency. J Pediatr 1995 ;127:929-35

Tableau 3 : Nombre d'épisodes d'hyperammoniémies chez des patients inclus dans l'ATU

	AMMONAPS	PHEBURANE	
N° patient – (Age)	Nombre d'épisodes d'hyperammoniémie dans les 6 mois précédant le début du traitement par PHEBURANE	Nombre d'épisodes d'hyperammoniémie	Durée du traitement (mois)
PHE 005 (11 ans)	3	0	6
PHE 009 (24 ans)	1	0	7
PHE 010 (4 ans)	2	0	6
PHE 011 (3 ans)	2	0	1
PHE 012 (6 ans)	1	0	3
PHE 017 (15 ans)	1	0	4

08.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de la procédure d'enregistrement « hybride », seule une étude de bioéquivalence vis-à-vis du produit de référence (AMMONAPS) était requise. Les données disponibles avec PHEBURANE portent sur une étude de bioéquivalence avec la spécialité AMMONAPS et sur les données issues du suivi de l'ATU de cohorte soit 17 patients.

L'étude de la pharmacocinétique de PHEBURANE chez le volontaire sain a démontré sa bioéquivalence au produit contenant le même principe actif actuellement sur le marché (AMMONAPS 940 mg/g, granulés) en termes d'exposition totale (aires sous la courbe des concentrations plasmatiques) et de concentrations plasmatiques maximales.

Données issues de l'ATU :

Les patients pouvaient être inclus dans l'ATU soit en cas d'impossibilité d'avaler les comprimés d'AMMONAPS (patients traités par AMMONAPS granulés), soit en cas de refus d'un traitement par AMMONAPS granulés ou comprimés. La dose prescrite moyenne de phénylbutyrate de sodium était de $4,4 \pm 2,7$ g/j. Quatre des 17 patients pour lesquels la prise d'AMMONAPS était impossible ont été traités par d'autres médicaments tels que le benzoate de sodium (malgré des taux élevés d'ammoniémie). Les traitements associés étaient le benzoate de sodium (13 patients), et/ou l'arginine (9 patients) et/ou la citrulline (8 patients).

Chez les 17 patients inclus, sous PHEBURANE :

- le nombre total d'épisodes d'hyperammoniémie est passé de 10 (chez 6 patients, soit 1 à 3 épisodes par patient) dans les 6 mois précédant la mise sous PHEBURANE à aucun épisode sous PHEBURANE (la durée de traitement par PHEBURANE allait de 1 à 7 mois)
- aucun des 17 patients n'a eu de vomissements alors que 4/17 patients en avaient eu sous AMMONAPS, granulés.

Les données chez le volontaire sain⁶ et observationnelles dans le cadre de l'ATU de cohorte (17 patients suivis) suggèrent une meilleure acceptabilité de PHEBURANE par rapport à AMMONAPS.

Aucune mesure objective de l'observance avec PHEBURANE n'a été faite lors de l'ATU.

08.5 Programme d'études

Le CHMP préconise au laboratoire la mise en place d'une étude sur la faisabilité d'une administration de PHEBURANE par sonde nasogastrique ou gastrostomie⁹.

⁹ EPAR Pheburane 21 February 2013, Committee for Medicinal Products for Human use

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les désordres du cycle de l'urée se révèlent soit en période néonatale (déficit enzymatique complet) avec des symptômes particulièrement sévères, allant jusqu'au coma après quelques jours de vie entraînant des séquelles neurologiques, soit plus tardivement (déficit enzymatique partiel) avec des présentations cliniques plus variées : retard mental ou coma hyperammonémique brutal avec intelligence normale.

La prise en charge des désordres du cycle de l'urée, impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase, nécessite un traitement des crises aiguës d'hyperammonémie et un traitement au long cours dès le diagnostic posé.

Traitement des crises aiguës d'hyperammonémie :

Les crises aiguës d'hyperammonémie, nécessitent l'arrêt de tout apport protidique, une nutrition entérale glucido-lipidique, une perfusion de glucose 10% à fort débit parfois complétés en fonction de l'ammonémie par une hémodialyse en urgence. Selon l'ammonémie, un traitement épurateur d'ammoniaque est mis en place¹⁰ : benzoate de sodium et/ou phénylacétate de sodium (produits sans AMM) ou phénylbutyrate de sodium (utilisation hors AMM), éventuellement associé à la citrulline et/ou l'arginine.

Traitement de fond :

Il comprend les mesures suivantes :

- Régime diététique hypoprotidique très strict : pesée des aliments pour calculer l'apport en protéine de chacun, aliments spéciaux sans protéines (ADDFMS)
- Supplémentation en vitamines et minéraux
- Supplémentation orale en arginine (la synthèse *de novo* n'étant plus assurée) ou en citrulline en cas de déficit en carbamylphosphate synthétase ou ornithine transcarbamylase
- En complément des mesures précédentes, le phénylbutyrate de sodium par voie orale est ajouté au long cours en cas de déficit en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase.

Une transplantation hépatique peut être proposée aux enfants ayant une forme néonatale de déficit en carbamylphosphate synthétase ou en ornithine transcarbamylase.

La spécialité PHEBURANE 483 mg/g, granulés pour administration orale, est un traitement de fond des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase, en complément du régime hypoprotidique très strict. Il est administrable dès les premiers jours de vie et a une meilleure acceptabilité que la spécialité à base du même principe actif, AMMONAPS. En revanche et contrairement à AMMONAPS (granulés), la spécialité PHEBURANE (granulés) ne peut pas être administrée par sonde de nasogastrique ou gastrostomie.

¹⁰ Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis 2012; 7:32

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

010.1 Service Médical Rendu

► Les désordres du cycle de l'urée sont des maladies métaboliques très rares. En l'absence de traitement, ces affections métaboliques provoquent des lésions cérébrales et peuvent être mortelles.

► Cette spécialité est un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe une alternative médicamenteuse à base du même principe actif, le phénylbutyrate de sodium (AMMONAPS).

► PHEBURANE est un traitement de fond des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase, en complément du régime hypoprotidique très strict.

► Intérêt de santé publique :

Les désordres du cycle de l'urée sont des pathologies constamment mortelles sans traitement (formes à révélation néonatale) ou très handicapantes (formes à révélation tardive), mais qui constituent un fardeau de santé publique faible du fait de leur rareté.

L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines est inscrite dans le Plan National Maladies Rares 2011-2014, aussi le traitement de cette affection constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles reposant sur 17 patients traités dans le cadre de l'ATU, un impact supplémentaire de PHEBURANE en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie peut être attendu. En l'état actuel des connaissances et au vu des données disponibles, cet impact ne peut être quantifié.

Les données présentées portent sur des effectifs très faibles, aussi la transposabilité des données à la pratique courante n'est pas garantie.

De plus, le mode d'administration de PHEBURANE ne modifiant pas la prise en charge actuelle de ces pathologies, il n'est pas attendu d'impact de PHEBURANE sur l'organisation des soins.

PHEBURANE apporte donc une réponse partielle au besoin de santé publique exprimé.

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PHEBURANE est important dans l'indication de l'AMM : « traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase. »

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la formulation galénique permettant de masquer le mauvais goût du phénylbutyrate de sodium
- des données cliniques de suivi de 17 patients traités par PHEBURANE dans le cadre de son ATU mettant en évidence moins de vomissements et de décompensations hyperammonémiqes sous PHEBURANE en comparaison avec AMMONAPS,

PHEBURANE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à AMMONAPS, dans la prise en charge au long cours, en traitement adjuvant des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase.

010.3 Population cible

La population cible de PHEBURANE correspond aux patients atteints d'un désordre du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase. Il s'agit de maladies métaboliques rares.

PHEBURANE est indiqué dans toutes les formes à révélation néonatale (déficit enzymatique complet se révélant dans les 28 premiers jours de vie) et dans les formes à révélation tardive (déficit enzymatique partiel s'exprimant après le premier mois de vie) avec antécédents d'encéphalopathie hyperammonémiqes.

Les taux de prévalence estimés par le COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) pour les 3 déficits enzymatiques concernés par l'indication de PHEBURANE sont :

- Déficit en carbamylphosphate synthétase : 0,02 pour 10 000 personnes
- Déficit en ornithine transcarbamylase : 0,1 pour 10 000 personnes
- Déficit en argininosuccinate synthétase : 0,24 pour 10 000 personnes

soit une prévalence totale maximale de 0,36 pour 10 000 personnes représentant un maximum de 2 000 personnes en France.

La population cible de PHEBURANE est estimée à un maximum de 2 000 patients en France.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Chaque boîte contient un flacon équipé d'un bouchon de sécurité pour enfants et une cuillère-mesure calibrée d'une contenance maximale de 3g de granulés par incréments de 250 mg.

Le flacon, contenant 174 g de granulés (soit 84,042 g de phénylbutyrate de sodium), est adapté à l'indication et la posologie.

► Demandes de données

La Commission souhaite être informée de la mise en place et des résultats de l'étude sur la faisabilité d'une administration de PHEBURANE par sonde nasogastrique ou gastrostomie demandée par l'EMA⁹.