



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 18 NOVEMBRE 2020

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

Première évaluation

► L'essentiel

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

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

- 120-360 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.

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

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

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

Place du médicament

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

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

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

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

► Recommandations particulières

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

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	PALYNZIQ est indiqué pour le traitement des patients âgés de 16 ans ou plus atteints de phénylcétonurie (PCU) et présentant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins de phénylalanine supérieurs à 600 µmol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles.
SMR	MODERE dans l'indication de l'AMM.
ASMR	<p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité de la pegvaliase, démontrée de façon robuste en termes de diminution du taux sanguin de phénylalanine à court terme en comparaison au placebo et dans une population très sélectionnée de patients répondeurs parmi ceux chez qui le traitement a été instauré, - l'amélioration des symptômes neurocognitifs attendue à long terme chez les patients symptomatiques qui atteignent et parviennent à maintenir les taux cibles recommandés de phénylalanine. - le besoin médical non couvert dans l'indication AMM de la pegvaliase, mais considérant : - les effets indésirables très fréquents, en particulier le risque important de réactions d'hypersensibilité aiguës, potentiellement graves, et d'hypophénylalaninémie en cas de surdosage, - l'absence d'évaluation de la qualité de vie de ces patients, - l'absence de démonstration d'un impact sur l'apport quotidien en protéines naturelles, <p>la Commission considère que PALYNZIQ (pegvaliase) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients âgés de 16 ans ou plus atteints de phénylcétonurie ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins de phénylalanine supérieurs à 600 µmol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles.</p>
ISP	PALYNZIQ (pegvaliase) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>PALYNZIQ (pegvaliase) est une option de dernier recours pour la prise en charge des patients à partir de 16 ans atteints de phénylcétonurie et ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux > 600 µmol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles.</p> <p>Eu égard à la variabilité de la réponse thérapeutique, au profil de tolérance et aux contraintes du traitement, la Commission considère que les patients qui sont le plus susceptibles de bénéficier de la pegvaliase sont ceux avec une hyperphénylalaninémie > 900 µmol/L. Elle recommande également de ne pas prescrire ce médicament chez les femmes enceintes ou celles qui envisagent une grossesse, faute d'évaluation dans ces populations. Dans ce contexte c'est l'approche nutritionnelle stricte qui devra permettre de maintenir la cible biologique <360 µmol/L.</p> <p>Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette maladie rare, et des caractéristiques de ce nouveau médicament (profil de tolérance et lourdeur de mise en œuvre), la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par pegvaliase soient prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein de centres de référence ou de compétence, et que la mise en œuvre initiale soit conduite par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la PCU en lien avec l'un de ces centres.</p> <p>Un suivi régulier, à la fois métabolique, nutritionnel et neurologique, est indispensable pour s'assurer de l'efficacité thérapeutique du traitement, de sa bonne tolérance et de son observance, afin de l'adapter si nécessaire. Une attention particulière doit être donnée à l'adolescence, période clé souvent source d'échappement thérapeutique en raison des difficultés à maintenir le</p>

	traitement. Ce suivi doit être assuré par une équipe médico-diététique spécialisée dans la prise en charge de la phénylcétonurie.
Population cible	La population cible de PALYNZIQ (pegvaliase) peut être estimée au maximum à 2 370 patients.
Recommandations	Compte tenu des spécificités de prise en charge de la phénylcétonurie, et des caractéristiques de ce nouveau médicament (profil de tolérance et lourdeur de mise en œuvre), la Commission préconise que l'indication d'un traitement par pegvaliase soit validée après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire au sein de centres de référence ou de compétence, et que la mise en œuvre initiale soit conduite par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la PCU en lien avec l'un de ces centres.
Demande de données	<p>Considérant les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance et anticipant l'arrivée de nouvelles molécules, la Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un registre exhaustif dans la phénylcétonurie en France, incluant l'ensemble des patients traités par la pegvaliase, dont l'objectif sera de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités notamment l'âge des patients, les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs, - l'évolution clinique des patients sous traitement en termes d'efficacité (notamment phénylalaninémie et symptômes neurologiques) et de tolérance, - la stratégie thérapeutique (critères d'arrêt de traitement ou de poursuite). <p>Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence de la phénylcétonurie. Sur la base de ces résultats attendus dans un délai maximal de 5 ans, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité **PALYNZIQ (pegvaliase), solution injectable par voie sous-cutanée**, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « *traitement des patients âgés de 16 ans ou plus atteints de phénylcétonurie (PCU) et présentant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins de phénylalanine supérieurs à 600 µmol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles* ».

PALYNZIQ (pegvaliase) a obtenu l'AMM dans cette indication le 3 mai 2019 et un statut de médicament orphelin dans cette maladie rare le 28 janvier 2010.

PALYNZIQ (pegvaliase) est un traitement enzymatique substitutif dont la substance active est une protéine de phénylalanine ammonia-lyase (PAL) recombinante pégylée. Ce médicament permet de dégrader la phénylalanine en ammoniaque et acide trans-cinnamique qui sont principalement éliminés par métabolisme hépatique, mais sans générer de tyrosine. Ce mécanisme d'action permet de contourner le recours à la phénylalanine hydrolase (PAH), enzyme dont le déficit dans la phénylcétonurie conduit à l'accumulation de phénylalanine dans l'organisme.

Ce médicament s'administre par voie sous-cutanée, de façon quotidienne et en auto-injection par le patient pendant la phase d'entretien. Le schéma posologique comprend 3 phases : l'induction, la titration et l'entretien.

Compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité systémique aiguë avec PALYNZIQ (pegvaliase), des mesures de minimisation de ce risque sont préconisées (cf. les modalités d'administration à la rubrique 03 Posologie de l'avis) :

- une surveillance du patient est nécessaire au cours des 60 minutes qui suivent chaque injection, par un professionnel de santé pour les injections initiales, puis par un « observateur » pendant au minimum les 6 premiers mois durant lesquels le patient s'auto-injecte le traitement,
- une prémédication par antihistaminiques et antipyrétique doit être administrée avant chaque injection à minima pendant les phases d'induction et de titration,
- les patients doivent toujours avoir avec eux le dispositif d'injection d'adrénaline pendant le traitement.

La prise en charge actuelle repose sur un régime pauvre en phénylalanine et/ou un traitement médicamenteux par saproptérine. La saproptérine (KUVAN), sous forme de comprimés pour solution buvable, est le seul médicament disposant d'une AMM dans la phénylcétonurie, autorisée chez les patients de tous âges identifiés comme répondeurs à ce type de traitement. Le RCP précise que les patients traités par saproptérine doivent poursuivre un régime pauvre en phénylalanine.

A noter que l'AMM a positionné PALYNZIQ (pegvaliase) en dernier recours, à savoir « en cas d'hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins de phénylalanine supérieurs à 600 µmol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles ».

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« PALYNZIQ est indiqué pour le traitement des patients âgés de 16 ans ou plus atteints de phénylcétonurie (PCU) et présentant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins de phénylalanine supérieurs à 600 µmol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement par PALYNZIQ doit être supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la PCU.

Posologie

Il convient de contrôler le taux sanguin de phénylalanine avant l'instauration du traitement. Il est recommandé de surveiller le taux sanguin de phénylalanine une fois par mois.

L'apport alimentaire en phénylalanine doit rester constant jusqu'à ce que la dose d'entretien soit atteinte.

Schémas thérapeutiques

Induction

La dose initiale recommandée de PALYNZIQ est de 2,5 mg administrés une fois par semaine pendant 4 semaines.

Titration

La dose doit être augmentée progressivement **en fonction de la tolérance** jusqu'à la dose d'entretien quotidienne nécessaire pour atteindre un taux sanguin de phénylalanine compris entre **120 et 600 µmol/L**, comme indiqué dans le tableau 1.

Entretien

La dose d'entretien est adaptée à chaque patient afin d'atteindre un contrôle du taux sanguin de phénylalanine (qui doit être compris **entre 120 et 600 µmol/L**), **en tenant compte de la tolérance** du patient à PALYNZIQ et de son apport alimentaire en protéines (voir tableau 1).

Tableau 1. Schéma thérapeutique recommandé

	Dose¹ administrée par voie sous-cutanée	Délai avant la prochaine augmentation de la dose
Induction	2,5 mg une fois par semaine	4 semaines ²
Titration	2,5 mg deux fois par semaine	1 semaine ²
	10 mg une fois par semaine	1 semaine ²
	10 mg deux fois par semaine	1 semaine ²
	10 mg quatre fois par semaine	1 semaine ²
	10 mg par jour	1 semaine ²
Entretien ³	20 mg par jour	12 à 24 semaines ²
	40 mg par jour (2 injections consécutives d'une seringue préremplie de 20 mg) ⁴	16 semaines ²
	60 mg par jour (3 injections consécutives d'une seringue préremplie de 20 mg) ⁴	Dose maximale recommandée

¹ Si les taux sanguins de phénylalanine sont inférieurs à 30 µmol/L, l'apport alimentaire en protéines doit être augmenté à des niveaux appropriés, et si nécessaire, la dose de PALYNZIQ doit être réduite (voir rubrique 4.4 du RCP, Hypophénylalaninémie).

² Il peut être nécessaire d'allonger le délai entre chaque augmentation de la dose, en fonction de la tolérance du patient à PALYNZIQ.

³ La dose d'entretien est adaptée à chaque patient afin d'atteindre des taux sanguins de phénylalanine compris entre 120 et 600 µmol/L.

⁴ Si plusieurs injections sont nécessaires pour une même dose, elles doivent être administrées au même moment de la journée et les sites d'injection doivent être espacés d'au moins 5 cm. Les doses ne doivent pas être réparties sur toute la journée (voir Mode d'administration).

Ajustements de la dose

Pendant les périodes de titration et d'entretien du traitement par PALYNZIQ les patients peuvent présenter des taux sanguins de phénylalanine inférieurs à 30 µmol/L. Pour traiter l'hypophénylalaninémie, l'apport alimentaire en protéines doit être augmenté à des niveaux appropriés, et si nécessaire, la dose de PALYNZIQ doit être réduite. Chez les patients présentant une hypophénylalaninémie malgré un apport en protéines approprié, les réductions de dose

devraient être plus efficaces pour traiter l'hypophénylalaninémie (voir rubrique 5.2 du RCP, Exposition-effet). Les taux sanguins de phénylalanine des patients doivent être surveillés toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'ils se situent dans une plage cliniquement acceptable (voir rubrique 4.4 du RCP, Hypophénylalaninémie).

Si une hypophénylalaninémie apparaît avant d'avoir atteint la posologie d'entretien quotidienne, la dose peut être réduite à la précédente dose de titration. Si une hypophénylalaninémie apparaît une fois la dose d'entretien quotidienne atteinte, la dose peut être réduite par paliers d'au moins 10 mg pour atteindre et maintenir des taux sanguins de phénylalanine dans la plage cliniquement acceptable. Chez les patients présentant une hypophénylalaninémie à la dose de 10 mg/jour, la dose peut être réduite à 5 mg/jour.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PALYNZIQ chez les enfants, de la naissance à moins de 16 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Les données actuellement disponibles sur les patients âgés de 16 à 18 ans sont présentées aux rubriques 4.8 et 5.1 du RCP. La posologie est la même chez ces patients que chez les adultes.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée. Chaque seringue préremplie est réservée à un usage unique.

Une réaction d'hypersensibilité systémique aiguë étant possible, une prémédication est nécessaire avant chaque dose pendant l'induction et la titration (période avant d'atteindre des taux sanguins de phénylalanine inférieurs à 600 µmol/L sous une dose stable ; voir rubrique 4.8 du RCP). Les patients doivent recevoir comme consigne de prendre une prémédication par un antihistaminique H1, un antihistaminique H2 et un antipyrétique. Pendant la phase d'entretien, la prémédication peut être reconsidérée pour les injections suivantes, en fonction de la tolérance du patient à PALYNZIQ.

Les premières administrations doivent être réalisées sous la supervision d'un professionnel de santé et les patients doivent être étroitement surveillés pendant au moins 60 minutes après chacune des injections initiales (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

Avant la première dose de PALYNZIQ le patient doit être formé à la reconnaissance des signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité systémique aiguë ainsi qu'à l'utilisation correcte du dispositif d'injection d'adrénaline (stylo auto-injecteur ou seringue/stylo prérempli(e)) et à demander immédiatement une assistance médicale d'urgence en cas de réaction.

Les patients doivent recevoir la consigne de toujours avoir avec eux le dispositif d'injection d'adrénaline pendant le traitement par PALYNZIQ.

Pendant au minimum les 6 premiers mois durant lesquels le patient s'auto-injecte le traitement (c'est-à-dire à partir du moment où l'administration ne se fait plus sous la supervision d'un professionnel de santé), un observateur doit être présent lors de chaque administration et au minimum pendant les 60 minutes qui suivent. Un observateur est une personne qui :

- Se trouve auprès du patient pendant et après l'administration de PALYNZIQ ;
- Est capable de reconnaître les signes et les symptômes d'une réaction d'hypersensibilité systémique aiguë ;
- Est capable de demander une assistance médicale d'urgence et d'administrer de l'adrénaline, si nécessaire.

Après 6 mois de traitement par PALYNZIQ la nécessité de la présence d'un observateur peut être reconsidérée.

Avant toute auto-injection autonome, le professionnel de santé doit :

- Former le patient et évaluer sa capacité à s'auto-administrer correctement ce médicament ;

- Former l'observateur à reconnaître les signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité systémique aiguë, à utiliser correctement le dispositif d'injection d'adrénaline (stylo auto-injecteur ou seringue/stylo prérempli(e)) et à demander immédiatement une assistance médicale d'urgence en cas de réaction.

Réadministration après des réactions d'hypersensibilité systémique aiguë : le médecin prescripteur doit tenir compte des risques et des bénéfices d'une réadministration du médicament après la résolution de la première réaction d'hypersensibilité systémique aiguë légère à modérée (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP). La réadministration de la première dose doit se faire sous la surveillance d'un professionnel de santé capable de prendre en charge les réactions d'hypersensibilité systémique aiguë. »

04 BESOIN MEDICAL^{1,2,3,4}

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). Ce déficit entraîne une accumulation de phénylalanine dans l'organisme qui est particulièrement toxique pour le système nerveux, notamment pendant le développement de l'enfant.

La phénylcétonurie représente la forme de déficit en PAL nécessitant un traitement (**taux de Phé sans traitement ni régime > 360 µmol/L à la naissance**), à la différence de l'hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP) qui ne requiert qu'une simple surveillance (taux de Phé < 360 µmol/L).

En France, le diagnostic de PCU est habituellement fait grâce au dépistage néonatal systématique en place depuis 1972. Environ 33 600 000 nouveaux nés ont bénéficié de ce dépistage entre 1972 et 2016. Au cours de cette période, 2 043 cas de PCU ont été identifiés, soit une incidence moyenne de 1/16 468 naissances.

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. **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.** 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

¹ Portail Orphanet. La phénylcétonurie. Pr Nenad BLAU. Avril 2012.

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=716

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

³ 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.

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

survenir chez les patients qui arrêtent leurs traitements. **Certaines de ces atteintes sont réversibles après un retour à un contrôle métabolique strict.**

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.

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 retards 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 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.**

Les patients ayant des taux $> 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL] nécessitent une prise en charge car leur devenir sans traitement montre clairement une altération des fonctions cognitives. Le devenir des patients avec des taux compris entre 360 et $600 \mu\text{mol/L}$ [$6-10 \text{ mg/dL}$] 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 2017⁵ qui recommande les taux cibles suivants :

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

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

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 protéine. Les apports énergétiques seront ensuite complétés par la prise d'aliments spéciaux hypoprotidiques. **La sévérité du régime est fonction de la tolérance en Phé propre à chaque patient.**

L'adolescence constitue une période-clé dans la prise en charge du patient PCU. Les taux de Phé devront rester $\leq 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL] après l'âge de 12 ans et il ne doit plus y avoir de relâchement du régime. 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.

⁵ 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.

Un traitement médicamenteux par saproptérine (KUVAN)⁶, chez les patients dès la naissance identifiés comme répondeurs⁷, peut également être instauré avec pour but de rendre le régime moins contraignant, voire, dans certains cas, de ne pas y avoir recours. Le RCP recommande néanmoins que les patients traités par saproptérine doivent poursuivre un régime pauvre en phénylalanine. Ce médicament, qui est une forme synthétique du cofacteur enzymatique BH4, est actuellement le seul autorisé dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie. Il est indiqué dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie chez l'enfant à partir de la naissance et chez l'adulte atteint de PCU qui ont été 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. Pour que le 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 ou à 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.

Le besoin médical dans la prise en charge de la phénylcétonurie est actuellement couvert par le régime alimentaire et pour certains patients par la saproptérine (KUVAN). Dans l'indication de PALYNZIQ (pegvaliase) restreinte à l'hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins > à 600 µmol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles, le besoin médical est non couvert.

De ce fait, il existe un besoin important à disposer de médicaments permettant, avec un profil de tolérance satisfaisant, un contrôle métabolique optimal et d'éviter les complications neurocognitives, tout en optimisant la qualité de vie de ces patients.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

PALYNZIQ (pegvaliase) est indiqué pour le traitement des patients âgés de 16 ans ou plus atteints de PCU et présentant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins de phénylalanine supérieurs à 600 µmol/L) **malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles.**

Les options thérapeutiques actuellement disponibles⁸ ne sont donc pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de PALYNZIQ (pegvaliase), à savoir :

- KUVAN (dichlorhydrate de saproptérine) comprimés pour solution buvable, du laboratoire BIOMARIN comme le pegvaliase, seul autre médicament disposant d'une AMM dans le traitement de la PCU⁹,
- Un régime pauvre en phénylalanine associé à la prise de substituts protidiques sans phénylalanine, option thérapeutique non médicamenteuse.

05.1 Médicaments

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent médicamenteux à PALYNZIQ (pegvaliase).

⁶ Avis de la commission de la Transparence KUVAN (saproptérine) du 4 février 2009 et du 16 décembre 2015.

⁷ 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.

⁸ KUVAN (saproptérine) était déjà disponible à la date de réalisation des études PRISM-1 et PRISM-2.

⁹ KUVAN (saproptérine) est indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez l'adulte et chez l'enfant atteints de phénylcétonurie (PCU), identifiés ou de déficit en tétrahydrobioptérine (BH4), comme répondeurs à ce type de traitement (SMR important et ASMR III dans la prise en charge – cf. avis de la Commission KUVAN du 4 février 2009 et du 16 décembre 2015).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent non médicamenteux à PALYNZIQ (pegvaliase)

► Conclusion

Il n'existe donc pas de comparateur cliniquement pertinent à PALYNZIQ (pegvaliase) dans son indication AMM restreinte aux patients non contrôlés malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles, c'est-à-dire en dernier recours.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de rédaction de ce document :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non *	-
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Non *	-
Belgique	Non *	-
Espagne	Non *	-
Italie	En cours	-

* Non : demande non déposée.

Etats-Unis : le pegvaliase dispose d'une AMM chez les patients adultes atteints de phénylcétonurie dont les concentrations sanguines non contrôlées de phénylalanine sont > 600 micromol/L malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de PALYNZIQ (pegvaliase) repose essentiellement sur 2 études cliniques de phase III conduites exclusivement aux Etats-Unis :

- **L'étude PRISM-1 (165-301)**, réalisée en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de PALYNZIQ (pegvaliase) à la dose de 20 mg/jour et 40 mg/jour, chez des patients adultes n'ayant jamais été traités par pegvaliase et dont les taux sanguins de phénylalanine étaient supérieurs à 600 µmol/L à l'inclusion et au cours des 6 mois précédents. Ces résultats seront détaillés rubrique 07.3.1 Tolérance de l'avis.
Outre l'évaluation de la tolérance chez des patients naïfs, cette étude avait également pour objectif de sélectionner la population pour l'évaluation de l'efficacité de la pegvaliase dans une seconde étude de phase III, l'étude PRISM-2. La méthode et les données d'efficacité, qui concernent les phases d'induction et de titration du traitement par pegvaliase (20 mg ou 40 mg), sont brièvement présentés à titre descriptif en raison du caractère ouvert et non comparatif de l'étude.
- **L'étude PRISM-2 (165-302)**, composée de 4 phases, dont l'objectif principal était de comparer l'évolution du taux de phénylalanine sanguin sous pegvaliase (20 mg/jour ou 40 mg/jour) versus placebo en traitement d'entretien, chez des patients adultes préalablement traités par pegvaliase au cours de l'étude PRISM-1 ou d'autres études de phase II. Cette comparaison était réalisée au cours de la 2^{ème} phase de l'étude qui était contrôlée, randomisée, en double-aveugle, et ne portait que sur les patients dont le taux de phénylalanine avait diminué d'au moins 20% depuis leur inclusion dans l'étude où ils avaient débuté le traitement par pegvaliase.

Le laboratoire a par ailleurs présenté une analyse descriptive d'efficacité à 3 ans portant sur les patients ayant débuté un traitement par pegvaliase dans l'étude PRISM-1 et l'ayant poursuivi dans l'étude PRISM-2.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude PRISM-1 : instauration du traitement par pegvaliase (patients naïfs)

Cette étude de phase III PRISM-1 (165-301) était multicentrique (Etats-Unis uniquement), non contrôlée, en ouvert et a été conduite entre mai 2013 et novembre 2015.

► Critères de sélection

Parmi les critères d'inclusion figuraient :

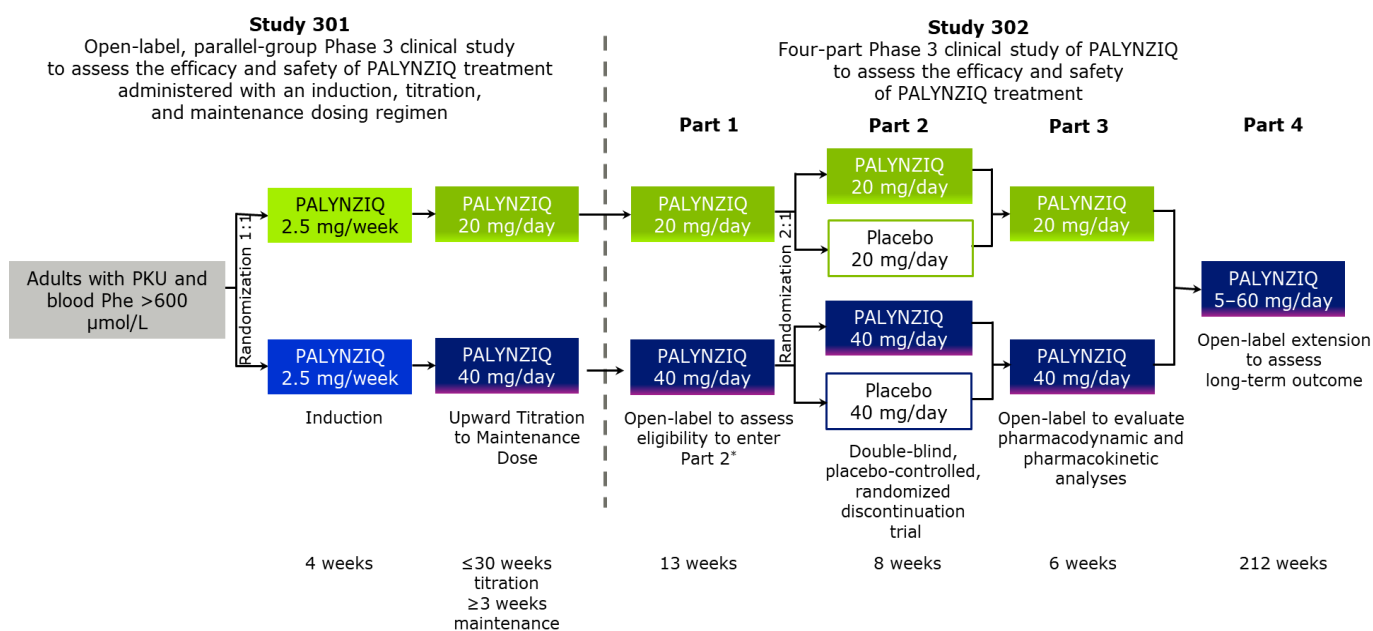
- une phénylalaninémie >600 µmol/L au screening et en moyenne sur les 6 mois précédents l'inclusion)
- un âge ≥ 18 ans (initialement 16 ans) et < 70 ans,
- patient en capacité de maintenir son régime alimentaire avec un apport de protéines constant tout au long de l'étude.
- pour les patients préalablement traités par KUVAN (saproptérine), ce traitement devait être arrêté au moins 14 jours avant l'administration de la première dose de pegvaliase. Les patients participant au registre de la saproptérine (*PKU Demographics, Outcomes and Safety PKUDOS*) ne pouvaient être inclus sauf s'ils quittaient ce registre.

Le protocole prévoyait de limiter à 25% l'inclusion de patients ayant répondu à un traitement par KUVAN (saproptérine), définis comme les patients ayant obtenu une diminution cliniquement significative des taux sanguins de phénylalanine - selon l'appréciation de l'investigateur - et ayant suivi un traitement par saproptérine de plus de 4 semaines consécutives dans les 6 derniers mois.

► Schéma de l'étude PRISM-1

Le schéma de l'étude PRISM-1 et son articulation avec l'étude PRISM-2 sont présentés ci-après.

Figure 1. Design des études de phase III de pegvaliase (PRISM-1 et PRISM-2)



► Traitement reçu

La durée totale de l'étude était comprise entre 26 et 36 semaines et se déroulait en 3 phases :

- phase d'induction (semaine 1 à 4) : administration d'une dose fixe d'induction de 2,5 mg/semaine pendant 4 semaines à tous les patients ;

- phase de titration (semaine 5 à 34) : passage d'une dose hebdomadaire à une première dose quotidienne de 20 mg ou 40 mg. La durée était comprise entre 6 et 30 semaines, individualisée selon la tolérance au traitement.
- phase d'entretien : après avoir atteint la dose cible de 20 mg/jour ou 40 mg/jour, cette dose devait être maintenue au minimum 3 semaines et les patients avoir cumulé au moins 26 semaines¹⁰ de traitement avant de terminer l'étude et donc être éligible à participer à PRISM-2 (amendement 2).

Effectifs

Un total de 261 patients a été inclus dans PRISM-1 et randomisé dans l'un des deux groupes de traitement : pegvaliase jusqu'à une dose cible d'entretien de 20 mg/jour (n=131) ou une dose cible d'entretien de 40 mg/jour (n=130).

Tous ont reçu au moins une dose de pegvaliase (n=261) :

- 207 ont terminé l'étude **dont 203 (77,8%) entrés dans l'étude PRISM-2**,
- 48 (18,4%) patients ont arrêté l'étude pour les motifs suivants (plus fréquemment dans le groupe 40 mg) :
 - o Retrait de consentement du patient (n=17),
 - o Événement indésirable (n=18),
 - o Décision de l'investigateur (n=5),
 - o Autre motif (n=8).
- 6 (2,3%) autres patients ont arrêté le traitement par pegvaliase mais sont restés dans l'étude.

Au total, 20,7% (n=54) des patients ont arrêté prématurément le traitement à l'étude (n=54), dont plus de la moitié en raison d'un événement indésirable (n=28 ; 10,7%).

► Caractéristiques des démographiques et cliniques

Les patients étaient âgés de 16 à 55 ans (en moyenne 29 ans), dont 11 patients âgés entre 16 à 18 ans.

A l'inclusion, 57% des patients recevaient une partie de leur apport protéique total sous forme de substituts protidiques et seuls 16 % suivaient un régime alimentaire restrictif (défini comme plus de 75 % de l'apport protéique total sous forme de substituts protidiques).

Parmi les 224 patients pour lesquels l'information était disponible¹¹, 196 (75,1%) avaient déjà reçu un traitement par KUVAN (saproptérine) dans les 6 derniers mois. Environ un quart de ces patients (n=52/196 ; 26,3%) ont été considérés comme répondeurs à la saproptérine (patients ayant obtenu une diminution cliniquement significative des taux sanguins de phénylalanine - selon l'appréciation de l'investigateur - et ayant suivi un traitement par saproptérine de plus de 4 semaines consécutives dans les 6 derniers mois).

Les principales caractéristiques par groupe de traitement sont présentées ci-après.

¹⁰ À la discrétion de l'investigateur, les patients qui avaient eu une diminution rapide de leur taux de phénylalanine et qui ont maintenu la dose de pegvaliase pendant 3 semaines pouvaient passer à l'étude PRISM-2 avant d'avoir atteint le minimum de 26 semaines. Par ailleurs, en raison de la clôture de l'étude par le sponsor, 51 patients ont intégré l'étude PRISM-2 avant la semaine 26 ; ces sujets ont été considérés comme ayant terminé l'étude.

¹¹ Ces informations ne sont pas disponibles pour les 37 patients inclus avant l'amendement au protocole (n°1) introduisant cette évaluation.

Tableau 2. Principales caractéristiques des patients de l'étude PRISM-1 (population ITT)

	Pegvaliase 20 mg/jour (n=131)	Pegvaliase 40 mg/jour (n=130)	Total (n=261)
Age, années			
Age, moyenne (écart-type)	30,24 (8,63)	28,05 (8,77)	29,15 (8,75)
De 16 à 18 ans, n (%)	5 (3,8)	6 (4,6)	11 (4,2%)
De 18 à 66 ans, n (%)	126 (96,2)	124 (95,4)	250 (95,8)
Sexe			
Femme, n (%)	62 (47,3%)	68 (52,3%)	130 (49,8%)
Homme, n (%)	69 (52,7%)	62 (47,7%)	131 (50,2%)
IMC, kg/m²			
n	131	129	260
Moyenne (écart-type)	29,0 (6,96)	27,8 (6,48)	28,4 (6,74)
Taux de phénylalanine, µmol/L			
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	1241,0 (389,70)	1224,4 (384,28)	1232,7 (386,36)
Patients sous régime (apport protéique restreint en phénylalanine) *			
A l'inclusion, n (%)	22 (16,8%)	19 (14,6%)	41 (15,7%)
Patients recevant des aliments protéiques médicaux			
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	75 (57,3%)	74 (56,9%)	149 (57,1%)
Apport protéique journalier (protéines naturelles), g			
n	127	123	250
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	39,1 (27,27)	37,9 (28,30)	38,5 (27,73)
Traitement antérieur par KUVAN			
n	-	-	224
Patients préalablement traités, n (%)	-	-	196/224 (87,5%)
Patients non répondeurs, n (%)	-	-	144/196 (73,5%)

* Si plus de 75% de l'apport protéique journalier total provenait de l'alimentation médicale.

► Résultats d'efficacité (critères secondaires)

Parmi les 261 patients inclus dans l'étude, 74,7% (n=195) ont atteint la dose cible d'entretien après un délai médian de 10 à 11 semaines (9 à 33 semaines) selon la dose reçue :

- 103 (78,6%) patients randomisés pour la dose cible de 20 mg/jour,
- et 92 (70,7%) patients randomisés pour la dose cible de 40 mg/jour.

Le pourcentage de patients ayant obtenu un taux sanguin de phénylalanine ≤ 600 µmol/L au cours de l'étude a été de 46,9% (n=61/130) dans le groupe 40 mg/jour et de 34,4 % (n=45/131) dans le groupe 20 mg/jour, après une durée médiane de 78,0 jours de traitement dans les deux groupes. La baisse moyenne de Phé depuis l'inclusion, toutes doses confondues, était de -312,1 ($\pm 466,5$) µmol/ml à 12 semaines (92% de l'effectif évalué), de -421,4 ($\pm 541,2$) µmol/ml à 24 semaines (59% de l'effectif évalué) et de -432,1 ($\pm 608,2$) à 36 semaines (30,7% de l'effectif évalué).

En l'absence de groupe contrôle ou de comparaison externe par exemple au régime alimentaire ou à l'histoire naturelle de la maladie, il n'est pas possible d'interpréter ce résultat.

7.1.2 Etude PRISM-2 : comparaison versus placebo pendant la phase d'entretien

REFERENCE	Etude PRISM-2 Merilainen M. A Four-Part, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Four-Arm, Discontinuation Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Injections of BMN 165 Self Administered by Adults with Phenylketonuria Avril 2017
Clinicaltrials.gov	NCT01889862
Objectif principal	Phase 2 de l'étude (phase principale comparative) : Evaluer l'évolution du taux de phénylalanine des patients traités par pegvaliase en phase d'entretien (20 mg/jour ou 40 mg/jour) en comparaison au placebo , chez des patients préalablement traités par pegvaliase au cours de l'étude PRISM-1 ou des études de phase II.
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique (Etats-Unis exclusivement), composée de 4 phases. La phase principale (phase 2) était randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo. Les autres phases de l'étude étaient ouvertes et non comparatives (cf. schéma de l'étude).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 29/07/2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 23/09/2016 Date de publication du rapport : 28/04/2017 Etude conduite dans 29 centres aux Etats-Unis.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Avoir participé et terminé l'une des études cliniques ayant évalué le pegvaliase suivantes : <ul style="list-style-type: none"> o études de phase II PAL-003 ou 165-205, o étude de phase III PRISM-1 (165-301). - Dose stable de pegvaliase pendant au moins 14 jours avant la sélection ; - Age > 18 ans et ≤ 70 ans (les patients âgés de 16 à 18 ans pouvaient être inclus avant l'amendement 2). - Identification d'au moins une personne > 18 ans compétente pour observer le patient pendant l'administration du traitement et a minima pendant l'heure suivant l'administration pendant la 1^{ère} semaine des phases 3 et 4, si nécessaire lors de la reprise du traitement après un événement indésirable, si la dose est augmentée au cours de la phase 4 ou sur décision de l'investigateur ; - Identification d'une personne > 18 ans avec les capacités pour comprendre et compléter l'échelle « <i>POMS-Observer-rated</i> » ; - Pour les femmes : test de grossesse négatif et accord pour la réalisation d'autres tests pendant l'étude ; - Accord pour utiliser deux moyens de contraception au cours l'étude et jusqu'à 4 semaines après la fin ; - Accord documenté d'un diététicien confirmant la capacité du sujet à maintenir leur régime protéique en accord avec le protocole ; - Capacités neurocognitives et linguistiques pour comprendre et répondre rapidement au questionnaire ADHD-RS (évalué par l'investigateur) et compléter le questionnaire POMS (évalué par le patient) ; - Si nécessaire, un traitement à dose stable pour le TDAH, la dépression, l'anxiété ou les troubles neuropsychiatriques pendant ≥ 8 semaines avant l'inclusion et la volonté de maintenir cette dose à moins qu'un changement médical soit prévu ; - Bon état de santé général.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation de tout traitement de la PCU (à l'exception de pegvaliase) dans les 2 jours précédant l'administration du traitement de l'étude, incluant l'utilisation d'acides aminés neutres, ; - Hypersensibilité connue au DEXTRAN ou l'un de ses composants ; - Utilisation préalable ou prévue d'un médicament injectable contenant des PEG (à l'exception de pegvaliase) ; - Participation en cours au registre relatif à KUVAN (saproptérine) « <i>PKU Demographics, Outcomes and Safety</i> » (PKUDOS). Les patients ayant quitté le registre pouvaient être inclus ;

- Femme enceinte ou allaitante ou prévoyant de l'être pendant l'étude ;
- Alanine aminotransférase (ALAT) ≥ 2 fois la limite supérieure de la normale ;
- Créatinine $> 1,5$ fois la limite supérieure de la normale.

L'étude PRISM-2 s'est déroulée en 4 phases (cf. schéma ci-après).

L'analyse principale, comparative versus placebo, portait sur la phase 2 d'une durée de 8 semaines.

Figure 2. Schéma de l'étude PRISM-2

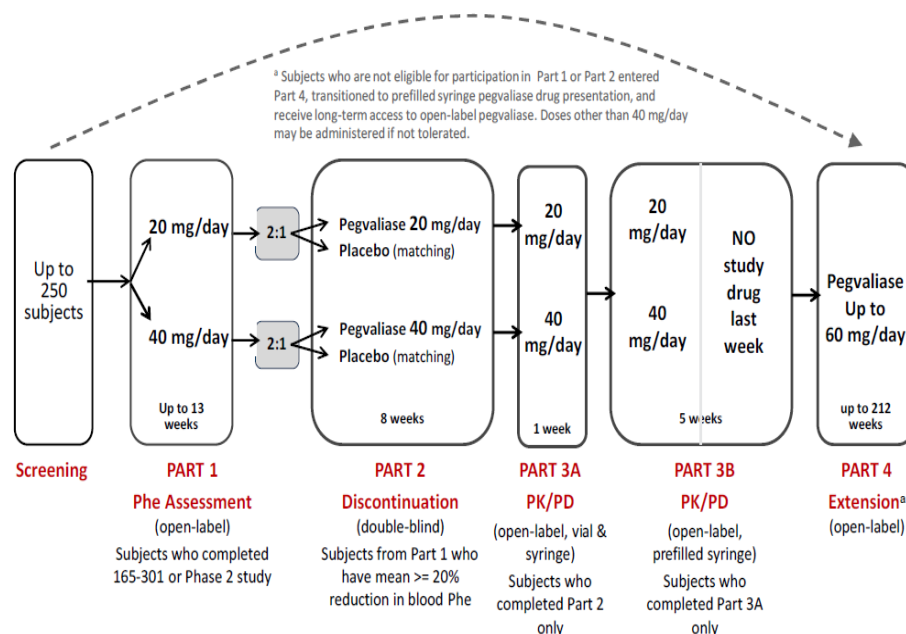


Schéma de l'étude

Phase 1 : évaluation de l'éligibilité des patients à la phase 2 comparative. Phase en ouvert d'une durée de 3 à 13 semaines.

Pouvaient être inclus :

- Les patients ayant terminé l'étude PRISM-1 au cours de laquelle un traitement à dose d'entretien avait été reçu pendant au moins 3 semaines ;
- Les patients issus d'une étude de phase II (PAL-003 ou 165-205).

Pour être éligibles à la phase 2, les patients devaient :

- maintenir une dose d'entretien de 20 mg/jour ou 40 mg/jour de pegvaliase au cours de la phase 1,
- et atteindre une réduction $\geq 20\%$ de la concentration sanguine de phénylalanine (sur la base de deux évaluations consécutives) par rapport à leur inclusion dans l'étude où ils avaient débuté le traitement par pegvaliase (PRISM-1 ou l'une des études de phase II).

Les patients n'atteignant pas cette réduction ou incapables de maintenir la dose de 20 mg/jour ou 40 mg/jour en raison d'un événement indésirable après 13 semaines intégraient la phase 4 de suivi en ouvert.

Phase 2 : comparaison pegvaliase à dose d'entretien versus placebo (8 semaines). Phase randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, 4 groupes parallèles.

Après avoir satisfait aux critères d'éligibilité, les patients étaient randomisés selon un ratio 2:1 afin de continuer à recevoir le traitement à la dose reçue lors de la phase 1 de l'étude (20 mg/jour ou 40 mg/jour) ou de switcher pour recevoir un placebo.

La randomisation était stratifiée sur :

- Le taux sanguin moyen de phénylalanine lors de la phase 1 (≤ 600 $\mu\text{mol/L}$ ou > 600 $\mu\text{mol/L}$) ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Le sous-score d'inattention ADHD RS-IV déterminée à l'inclusion dans l'étude PRISM-1 (≤ 12 ou > 12 ou manquant). <p>L'aveugle était assuré pour les investigateurs, le personnel de l'étude, le personnel médical, les patients et les sponsors pour le traitement, et le taux sanguin de phénylalanine de la semaine 1 de la phase 2 à la semaine 1 de la phase 4.</p> <p>Phase 3 : évaluation de la pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamie (PD) avec la comparaison de deux présentations de pegvaliase, en flacon et en seringue pré-remplie (5 semaines).</p> <p>Phase 4 : phase de suivi à long terme, en ouvert, non comparative (jusqu'à 212 semaines), visant à évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de pegvaliase.</p> <p>Les patients inclus dans la phase 4 étaient issus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - De la phase 1 (patients non éligibles à la phase 2), - De la phase 2 (patients ayant interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable sans lien avec la tolérance du traitement), - De la phase 3, - Directement de l'étude PRISM-1.
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Phase 1 d'éligibilité à la phase 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients issus de l'étude PRISM-1 poursuivaient leur traitement par pegvaliase à la même dose que celle reçue à la fin de l'étude (20 mg/jour ou 40 mg/jour) ; - Les patients issus d'une étude de phase II (PAL-003 ou 165-205) étaient randomisés (1 :1) pour recevoir pegvaliase 20 mg/jour ou 40 mg/jour. <p>Les patients étaient évalués toutes les 2 semaines (6 évaluations au maximum).</p> <p>Phase 2 comparative versus placebo (analyse principale) :</p> <p>Les patients éligibles à la phase 2 étaient randomisés (2 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pegvaliase à la dose reçue lors de la phase 1 (20 mg/jour ou 40 mg/jour) ; - ou un placebo. <p>Cette randomisation était effectuée indépendamment pour les patients traités par pegvaliase 20 mg/jour et ceux traités par pegvaliase 40 mg/jour au cours de la phase 1, soit 4 groupes de traitement.</p> <p>Phase 3 :</p> <p>Maintien de la dose de pegvaliase reçue au cours de la phase 2.</p> <p>Phase 4 :</p> <p>Au cours de cette phase la dose de pegvaliase pouvait aller jusqu'à 60 mg/jour pour les patients ayant atteint une durée cumulée de traitement d'au moins 52 semaines (combinant l'étude PRISM-2 et l'étude précédente) et ayant reçu une dose de 40 mg/jour pendant au moins 8 semaines</p> <p>Régime diététique :</p> <p>Les patients n'étaient pas tenus de suivre un régime strict en phénylalanine à l'inclusion mais il leur était demandé de maintenir un apport constant en protéines tout au long de l'étude pour s'assurer que l'effet observé sur les taux de phénylalanine était bien dû au traitement et non pas à une modification du régime alimentaire.</p> <p>Une modification des apports en protéines était autorisée par le protocole uniquement au cours de la phase 4 en cas d'hypophénylalaninémie (i.e. taux de phénylalanine dans le sang $< 30 \mu\text{mol/L}$). L'apport protéique était supervisé par un diététicien.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation du taux sanguin de phénylalanine entre l'inclusion dans la phase 2 et la fin de la phase 2 d'une durée de 8 semaines (population ITT modifiée).</p>
<p>Critère de jugement secondaires</p>	<p>Critères de jugement secondaires de l'efficacité hiérarchisés (phase 2)</p> <p>Le protocole prévoyait l'analyse de 5 critères secondaires selon une procédure hiérarchique prédéfinie visant tous à évaluer la variation des symptômes neurocognitifs et neuropsychiatriques entre l'inclusion dans la phase 2 et la fin de la phase 2 (8^{ème} semaine) :</p>

1. sous-score d'inattention ADHD RS-IV IA de l'échelle ADHD RS-IV (évalué par l'investigateur), pour les patients avec un score > 9 (score suggérant des symptômes d'inattention) ;
2. sous-score d'inattention ADHD RS-IV IA (évalué par l'investigateur) chez tous les patients ;
3. sous-score de confusion de l'échelle PKU-POMS (évalué par le patient) ;
4. score PKU-POMS TMD (évalué par l'observateur) ;
5. score total POMS (questionnaire général).

L'amplitude des scores ainsi que les différences cliniquement pertinentes sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 3. Amplitude des scores et différences cliniques pertinentes (ou « Clinically Important Difference », CID) pour l'évaluation de l'inattention et de l'humeur

Echelle	Intervalle ¹	CID ²	Commentaires
ADHD-RS IV IA	0 à 27	5,2	Un score > 9 indique des symptômes d'inattention
PKU-POMS TMD	-12 à 58	6,63	Un score élevé indique une sévérité plus importante
PKU-POMS Confusion	0 à 11	1,3	
POMS TMD	-32 à 200	15,94	

Les symptômes d'inattention ont été évalués sur la sous-échelle d'inattention de l'échelle de cotation du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité évaluée par l'investigateur (ADHD-RS IV).

Les symptômes liés à l'humeur (confusion mentale, fatigue, dépression, tension-anxiété, vigueur et colère) ont été évalués par l'outil « Profile of Mood States » (POMS), qui a été modifié pour l'adapter à la phénylcétonurie (PKU-POMS). Ce questionnaire adapté a été développé par le laboratoire, l'étude PRISM-1 ayant servi à son développement et à sa validation.

ADHD-RS IV = « Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale version IV »; IA = « Inattention »; POMS = « Profile of Mood States »; PKU-POMS = « Phenylketonuria-specific Profile of Mood States » qui reprenait une partie des items du questionnaire complet POMS ; TMD = « Total Mood Disturbance ».

Tolérance

Tous les EI étaient rapportés jusqu'à 30 jours après l'administration de la dernière dose de traitement de l'étude.

L'anaphylaxie était identifiée comme un EI d'intérêt particulier. Les faibles taux sanguins de phénylalanine (deux évaluations consécutives < 30µmol/L), les EI neuropsychiatriques, les variations des résultats de laboratoire par rapport à l'inclusion, les signes vitaux, les résultats d'examen clinique et les électrocardiogrammes étaient évalués.

Taille de l'échantillon

Le nombre de patients à inclure dans la phase 2 comparative a été estimé à 72 afin de mettre en évidence une différence statistiquement significative sur le critère principal **entre les 2 groupes pegvaliase combinés et les 2 groupes placebo combinés** à la semaine 8, avec une puissance de 97% et en prenant en compte une erreur de type I de 0,05.

Pour le sous-score d'inattention ADHD RS-IV IA chez les patients ayant un score > 9, un total de 72 patients permettait d'obtenir une puissance d'environ 70% de la puissance pour mettre en évidence la différence estimée entre les groupes ayant reçu le traitement actif et les groupes placebo sur la base des hypothèses suivantes : une différence moyenne entre le groupe pegvaliase et le groupe placebo de 5 points (SD=5,5) et 50% de la population mITT avec un sous-score d'inattention de base ADHD RS-IV >9.

Méthode d'analyse des résultats

Analyse principale (phase 2)

Les effets du traitement en termes de variation du taux sanguin de phénylalanine entre l'inclusion et la fin de la phase 2 (S8) étaient évalués à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMMR), avec les facteurs d'ajustement suivants : groupe de traitement (pegvaliase ou placebo), visite et interaction du traitement lors de la visite. Des tests statistiques bilatéraux avec un seuil de significativité à 0,05 et un intervalle de confiance à 95% étaient utilisés.

Le plan d'analyses statistiques prévoyait de tester si les deux groupes placebo étaient suffisamment similaires pour permettre de combiner leurs résultats lors de l'analyse du critère principal (phase 2), en vue de les comparer aux résultats combinés des deux groupes pegvaliase. :

- si le test n'était pas significatif ($p > 0,1$), les résultats des deux groupes placebo pouvaient être combinés.
- si le test de mise en commun était significatif ($p \leq 0,1$), les résultats combinés des groupes pegvaliase devaient être comparés à ceux du groupe placebo 20 mg/jour d'une part puis à ceux du groupe placebo 40 mg/jour d'autre part. Dans ce cas, la méthode de Hochberg était utilisée afin de gérer l'inflation du risque alpha. L'étude était considérée comme positive si les 2 comparaisons ou l'une des 2 comparaisons donnait un $p < 0,05$ (bilatéral) et était en faveur de pegvaliase.

La procédure d'ajustements multiples de Hochberg était utilisée pour l'analyse des critères de jugement secondaires analysés selon une procédure séquentielle prédéfinie, en vue de gérer l'inflation du risque alpha.

Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité pour le critère de jugement principal étaient prévues notamment dans la population PP et en utilisant d'autres méthodes d'imputation des données manquantes (dont la méthode LOCF).

Populations d'analyse

- Population ITT : tous les patients randomisés dans la phase 2 de l'étude ;
- Population mITT : patients randomisés dans la phase 2, qui ont préalablement atteint la dose fixée de 20 mg/jour ou 40 mg/jour, et avec une réduction du taux de phénylalanine $\geq 20\%$ (sur la base de deux évaluations successives lors de la phase 1) depuis l'inclusion dans l'étude au cours de laquelle ils ont débuté le traitement par pegvaliase (étude PRISM-1 ou étude de phase 2).
- Population RDT (« Randomized Discontinuation Trial ») et non-RDT pour les analyses à long terme au cours de la phase 4 : patients de la population ITT de l'étude PRISM-1 qui ont intégrés la phase 4 de l'étude PRISM-2, en ayant suivi (population RDT) ou non (population non-RDT) la phase 2 de cette même étude.

Les analyses principales des critères de jugement ont été réalisées dans la population mITT.

Principaux amendements au protocole

Trois amendements ont été apportés au protocole initial. Les principales modifications sont présentées ci-après.

Amendement 1 en date du 10/01/2014 (34 patients ont été inclus dans la phase 1 de l'étude sous cet amendement) :

- Modification de la taille de l'échantillon de la phase 1 de l'étude pour inclure un nombre de patients suffisant dans la population ITT. Jusqu'à 150 patients devaient être recrutés pour fournir un échantillon de 120 patients éligibles à la phase 2 de l'étude.
- Modification de l'âge minimum de recrutement des patients à 16 ans pour être aligné avec les populations de patients des autres études sur pegvaliase.
- Modification concernant la phase 4 de suivi à long terme :
 - o Les patients ne pouvant pas atteindre les doses de 20 à 40 mg / jour en raison d'EI pouvaient intégrer directement les phases 3 et 4 pour une évaluation à long terme de l'exposition au pegvaliase ;
 - o L'augmentation de la dose à 60 mg/ jour pouvait être effectuée à la discrétion de l'investigateur ;
- Modification du dosage en réponse aux réactions d'hypersensibilité. Une réduction de dose devait être effectuée plutôt qu'une interruption du traitement car la présentation antigénique en continue pendant l'induction et l'augmentation de dose facilite la désensibilisation au pegvaliase.

- Modification des informations concernant l'apport en protéines. Dans la phase 4 uniquement, la consommation de protéines pouvait être augmentée si le taux de Phe dans le sang diminuait à $< 30 \mu\text{mol/L}$.
- Ajout d'information concernant la surveillance d'événements neuropsychiatriques en raison de la susceptibilité des patients atteints de phénylcétonurie (PKU) à présenter des EI neuropsychiatriques.

Amendement 2 en date du 8/08/2014 (84 patients ont été inclus dans la phase 1 de l'étude sous cet amendement) :

- Ajout du critère d'éligibilité à la phase 2 « réduction moyenne du taux sanguin de phénylalanine $\geq 20\%$ (sur la base des 2 dernières mesures en fin de phase 1) par rapport au taux initial à l'inclusion dans l'étude PRISM-1 (début de phase 1) ». Les patients qui n'atteignent pas $\geq 20\%$ de réduction à la fin de la phase 1 ne participeront pas aux phases 2 ou 3 et intégreront l'extension ouverte (phase 4) pour recevoir le pegvaliase à une dose de 40 mg/jour. D'après le protocole, « ce critère d'éligibilité a été ajouté afin de mieux identifier une population dans laquelle l'effet du traitement de la pegvaliase peut être plus facilement détecté pendant la phase 2 de l'étude. La durée de la phase 1 offre aux sujets jusqu'à 5 possibilités (jusqu'à 13 semaines) de se qualifier pour la phase 2 ; cette durée est considérée comme suffisante pour permettre à la plupart des sujets d'atteindre cette réduction de la phénylalanine sanguine sur la base de l'expérience clinique acquise au cours des études de phase II ».
- Révision de l'âge minimum d'inclusion à 18 ans. Avant cet amendement l'inclusion de patients âgés de 16 à 18 ans était autorisée.
- Modification des analyses statistiques pour s'aligner sur les changements apportés à la conception de l'étude. L'analyse principale sera basée sur une population mITT, définie comme les analyses combinées de tous les sujets randomisés dans la phase 2 avec une réduction moyenne du taux sanguin de de phénylalanine $\geq 20\%$ par rapport au taux à l'inclusion dans l'étude.
- Les sujets ayant participé à l'étude de phase II PAL-003 ne pouvaient plus participer à l'étude PRISM-1. Les sujets issus de cette étude qui participaient à la phase 1 au moment où cet amendement a été apporté étaient basculés vers la phase 4 de suivi à long terme.
- Les recommandations de posologie en réponse aux événements indésirables (EI) ont été modifiées pour permettre une plus grande flexibilité, sur la base de l'expérience clinique supplémentaire acquise lors des études de phase II. Les modifications de dose pendant la phase 2 étaient notamment autorisées.
- Modification des instructions relatives à l'auto-administration de pegvaliase afin de renforcer la sécurité :
 - o Elargissement des situations nécessitant la présence d'un observateur dans l'heure suivant l'administration et une prémédication,
 - o La prémédication administrée aux patients ayant eu une réaction d'hypersensibilité au pegvaliase ont été revues sur la base d'une meilleure compréhension du profil de sécurité de la pegvaliase et pour être conformes aux recommandations d'un immunologiste indépendant,
 - o Obligation de mettre à disposition des patients au moins deux injecteurs d'épinéphrine à utiliser en cas d'anaphylaxie.

Amendement 3 en date du 15/12/2015 (le recrutement des patients était terminé à cette date) :

- Ajustement de la taille de l'échantillon de la phase 2 en raison du recrutement limité de patients atteints de phénylcétonurie aux Etats-Unis. Environ 85 patients devaient être randomisés dans la phase 2 pour assurer un minimum d'environ 72 patients pour l'inclusion dans la population d'efficacité principale. Un échantillon d'environ 72 patients a été considéré comme suffisant pour l'analyse principale.
- Modification des analyses principale et secondaires en accord avec la modification de la taille de l'échantillon de la phase 2 : plutôt que de réaliser des comparaisons séparées pour le groupe pegvaliase 20 mg/j et le groupe pegvaliase 40 mg/j par rapport aux groupes placebo poolés, les groupes 20 mg/jour et 40 mg/jour ont été poolés et comparés aux groupes placebo poolés.

Résultats :

La présentation des résultats sera faite en distinguant chacun des groupes placebo mais en combinant les deux groupes pegvaliase 20 mg/jour et 40 mg/jour, conformément à la méthode de l'analyse principale :

- A la suite d'un amendement au protocole (cf. méthode), la taille de l'échantillon de la phase 2 a été ajustée à la baisse en raison du recrutement limité de patients. En conséquence, il a été décidé de combiner les résultats des deux groupes pegvaliase (20 mg/j et 40 mg/j) afin de les comparer aux groupes placebo combinés.
- Un test a été réalisé afin d'évaluer si les résultats des deux groupes placebo pouvaient être combinés lors des analyses. Le test ayant été significatif, démontrant une différence entre les groupes placebo 20 mg/jour et 40 mg/jour, chacun a été comparé individuellement *versus* pegvaliase (deux groupes combinés).

Effectifs

Au total, 215 patients déjà traités par pegvaliase ont été inclus dans l'étude PRISM-2 :

- 203 patients provenaient de l'étude PRISM-1 (étude 165-301), soit 77,8% de l'effectif de PRISM-1¹² :
 - o 152 patients ont intégré la phase 1 d'éligibilité à la phase 2 comparative,
 - o 51 patients ont intégré directement la phase 4 pour les motifs suivants :
 - la dose cible n'a pas été atteinte dans l'étude PRISM-1 (n=33) ;
 - le recrutement pour la phase 2 était terminé (n=18).
- 12 patients étaient issus des études de phase II, tous ont intégré la phase 1 de l'étude.

Parmi les 215 patients inclus :

- 164 patients (76,3%) ont été inclus dans la phase 1 d'évaluation de l'éligibilité à la phase 2 :
 - o la majorité des patients provenait de l'étude PRISM-1 (n=152, soit 58,2% de l'effectif de PRISM-1),
 - o 12 patients étaient issus des études de phase II.
- 51 patients (23,7%) ont été inclus directement dans la phase 4 de suivi :
 - o 33 patients qui n'avaient pas atteint la dose cible au cours de l'étude PRISM-1,
 - o 18 patients car l'inclusion dans la phase 2 était clôturée.

Parmi les 164 patients ayant intégré la phase 1 d'éligibilité :

- Seuls 95 patients (57,9%) ont pu intégrer la phase 2 comparative de l'étude :
 - o **86 issus de l'étude PRISM-1 (soit 33% de l'effectif de PRISM-1),**
 - o 9 issus des études de phase II.
- 69 patients (42,1%) n'ont pas participé à la phase 2 comparative pour les motifs suivants :
 - o les patients ont intégré la phase 4 de l'étude PRISM-2 (n=57) :
 - le critère de réduction de la concentration en Phe dans le sang ($\geq 20\%$) n'a pas été atteint à la fin de la phase 1 (n=39) ;
 - le recrutement pour la phase 2 était terminé (n=9) ;
 - autres raisons (n=9).
 - o les patients ont arrêté l'étude pendant la phase 1 d'éligibilité (n=12) en raison :
 - de la survenue d'un événement indésirable (n=4) ;
 - du retrait de consentement du patient (n=2) ;
 - de la perte de vue du patient (n=4) ;
 - de la décision du médecin (n=2).

¹² Etude PRISM-1 : après avoir atteint la dose de pegvaliase attribuée lors de la randomisation (20 ou 40 mg/jour) pendant une semaine, les patients devaient maintenir cette dose pendant au moins deux semaines supplémentaires jusqu'à ce qu'ils atteignent un minimum d'environ 26 semaines et un maximum de 36 semaines dans l'étude (phase d'entretien). À la discrétion de l'investigateur, les patients qui avaient eu une diminution rapide de leur taux de Phe et qui ont maintenu la dose de pegvaliase pendant 3 semaines pouvaient passer à l'étude 165-302 avant d'avoir atteint le minimum de 26 semaines. En outre, en raison de la clôture de l'étude par le sponsor, 51 patients ont intégré l'étude 165-302 avant la semaine 26 ; ces sujets ont été considérés comme ayant terminé l'étude.

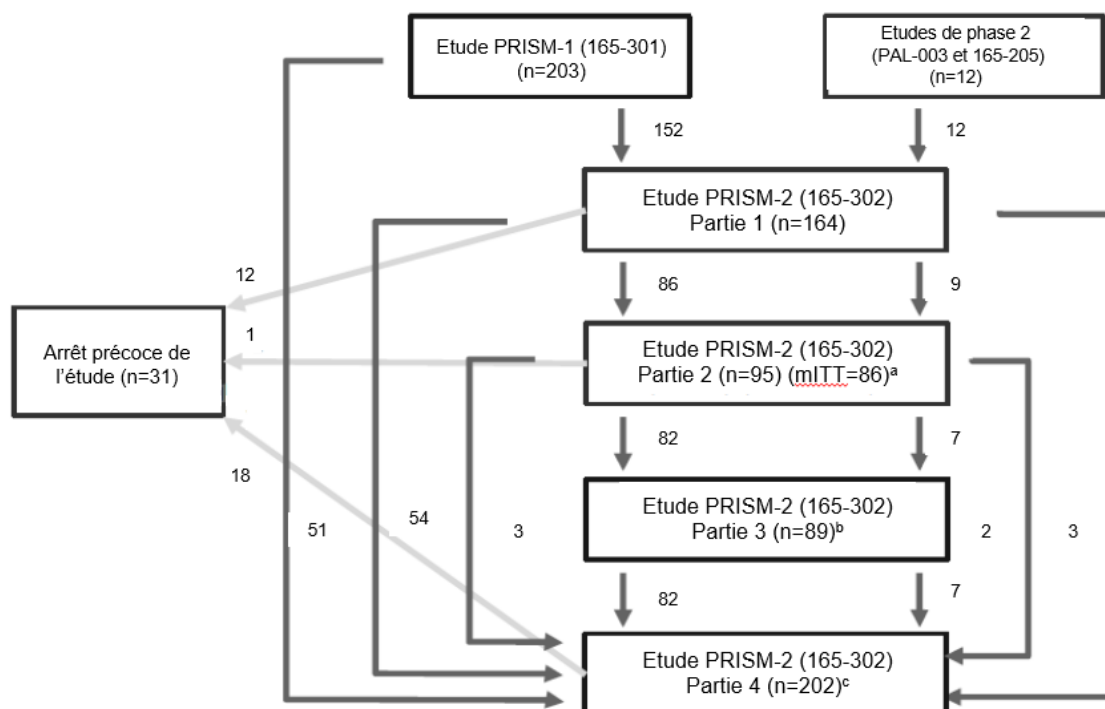
Parmi les 95 patients ayant intégré la phase 2 comparative de l'étude PRISM-2 :

- 86 patients (90,5%) ont été inclus dans la population mITT pour l'analyse principale de l'efficacité, 77 issus de l'étude PRISM-1 et 9 des études de phase II. Ces patients correspondaient à ceux qui au cours de la phase 1 ont atteint la dose fixée de 20 mg/jour ou 40 mg/jour et une réduction du taux de phénylalanine $\geq 20\%$ depuis le début du traitement par pegvaliase au cours de l'étude PRISM-1 ou de l'étude de phase II.
- 9 patients ont été exclus de la population mITT (motif non précisé).

Au total, parmi les 215 patients inclus dans l'étude PRISM-2, 86 patients (40%) ont été inclus dans la population mITT pour l'analyse principale comparative (cf. flow chart ci-dessous).

Le flow chart des patients inclus dans l'étude PRISM-2, incluant le devenir des patients de l'étude PRISM-1 et des études de phase II, est présenté en annexe.

Figure 3. Flow chart de l'étude PRISM-2



a : Les patients n'étaient pas inclus dans l'analyse principale (population mITT) s'ils ne présentaient pas une réduction moyenne de la concentration en Phe dans le sang $\geq 20\%$ (en utilisant les 2 dernières évaluations consécutives de la concentration en Phe dans le sang de la partie 1 par rapport à l'inclusion, selon l'amendement n°2. Quelques patients avaient déjà intégré la partie 2 quand ce critère d'inclusion dans la population mITT a été mis en œuvre avec l'amendement n°2 au protocole.

b : Seuls les patients recrutés sous l'amendement n°2 ont été considérés pour les analyses de PK/PD ; 58 des 89 patients qui ont intégré la partie 3 ont été recrutés sous l'amendement n°2 et inclus dans les analyses PK/PD.

c : Un total de 51 patients ont intégré la partie 4 directement à partir de l'étude PRISM-1 (165-301) car ils n'avaient pas atteint la dose cible dans l'étude PRISM-1 (n=33) ou en raison de la fermeture du recrutement dans la partie 2 (n=18) une fois que l'objectif de recrutement ait été atteint. D'autres patients (n=57) ont intégré directement la partie 4 à partir de la partie 1 parce qu'ils n'ont pas atteint le critère de réduction de la concentration en Phe dans le sang (n=39) pour pouvoir intégrer la partie 2, en raison de la fermeture du recrutement de la partie 2 (n=9) ou pour d'autres raisons (n=9). Cinq autres patients ont intégré la partie 4 directement à partir de la partie 2 en raison de la survenue d'EI.

▀ Déviations au protocole

Il a été rapporté au moins une déviation au protocole pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude (n=215) et une déviation majeure pour 76,3 % d'entre eux.

Dans la population retenue pour l'analyse principale (n=86, population mITT de la phase 2), il a été rapporté 39 déviations majeures au protocole. Il s'agissait le plus souvent :

- du mauvais suivi des instructions relatives à l'apport en protéines (n=18),

- de l'absence d'évaluation d'au moins un des critères secondaires à la semaine 1 ou 8 conformément au protocole (n=14).

Après une revue clinique de ces déviations, il a été considéré que pour 6 patients elles pouvaient potentiellement impacter les résultats du critère principal de jugement. Ces 6 patients ont donc été exclus de la population PP (n=80), dont 4 en raison d'un changement dans l'apport protéique alimentaire par rapport à l'inclusion.

► **Principales caractéristiques des patients et de la maladie de la population mITT évaluée au cours de la phase 2 comparative (n=86)**

Le tableau ci-après présente les caractéristiques des patients de la population mITT **à l'inclusion dans l'étude au cours de laquelle ils avaient débuté le traitement par pegvaliase** (PRISM-1 ou étude de phase II).

Les caractéristiques démographiques étaient globalement similaires entre le groupe pegvaliase (20 mg et 40 mg combinés) et les groupes placebo, avec un âge moyen de 30 ans, dont 3 patients âgés de 16 à 18 ans tous dans le groupe pegvaliase. Néanmoins, les caractéristiques de la maladie telles que les scores de symptômes neurocognitifs et neuropsychiatriques ou le régime diététique restreint en phénylalanine, qui devait être maintenu sans modification au cours de l'étude, n'étaient pas totalement superposables entre les groupes (cf. tableau ci-après).

A l'inclusion dans la phase 2, le taux moyen de phénylalanine était de 503,9 µmol/L dans le groupe pegvaliase (2 dosages combinés), 563,9 µmol/L dans le groupe placebo 20 mg/jour et 508,2 µmol/L dans le groupe placebo 40 mg/jour.

Un total de 10 patients (11,6%) avait été précédemment traité par saproptérine, tous les patients étaient considérés comme répondeurs selon la définition retenue dans le protocole (patients ayant obtenu une diminution cliniquement significative des taux sanguins de phénylalanine - selon l'appréciation de l'investigateur - et ayant suivi un traitement par saproptérine de plus de 4 semaines consécutives dans les 6 derniers mois).

Deux patients sous placebo (7%) et 6 sous pegvaliase (10,3%) suivaient un régime protéique restreint à l'inclusion. **Le pourcentage de patients ayant maintenu un tel régime au cours de l'étude n'est pas connu, compte tenu de la variation des apports protéiques au cours du temps (source laboratoire).**

Tableau 4. Caractéristiques des patients de la population mITT avant tout traitement par pegvaliase (à l'inclusion dans PRISM-1 ou une étude de phase II ; n=86)

Caractéristique des patients à l'inclusion	Population totale (n=215)	Population mITT (n=86)		
		Placebo		Pegvaliase 20 mg et 40 mg combinés (n=58)
		Placebo 20 mg/jour (n=14)	Placebo 40 mg/jour (n=14)	
Age à l'inclusion initiale, années				
Moyenne (écart-type)	29,22 (8,74)	30,50 (10,96)	30,00 (10,22)	29,66 (8,38)
De 16 à 18 ans (%)	11 (5,1%)	0	0	3 (5,2%)
De 18 à 66 ans (%)	204 (94,9%)	14 (100,0%)	14 (100,0%)	55 (94,8%)
Sexe				
Femme (%)	105 (48,8%)	6 (42,9%)	6 (42,9%)	31 (53,4%)
Homme (%)	110 (51,2%)	8 (57,1%)	8 (57,1%)	27 (46,6%)
IMC, kg/m²				
Moyenne (écart-type)	27,9 (6,66)	32,6 (7,75)	25,6 (4,37)	27,8 (6,85)
Taux de phénylalanine, µmol/L				
Moyenne (écart-type)	1225,6 (378,98)	1459,1 (354,71)	1108,9 (266,84)	1318,0 (351,09)**
Moyenne à l'inclusion dans la phase 2	-	563,9 (504,62)	508,2 (363,68)	503,9 (520,28)
ADHD RS-IV/Sous-score d'inattention, score				
n	195	11	13	48
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	9,6 (6,15)	11,4 (6,31)	8,1 (5,54)	11,0 (6,68)
ADHD RS-IV/Sous-score d'inattention chez les patients avec un score > 9, score				
n	88	5	6	26
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	15,4 (3,92)	16,4 (5,41)	13,0 (3,79)	16,2 (3,96)
POMS TMD				
n	138	6	6	31
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	36,4 (30,00)	38,5 (38,97)	15,7 (19,87)	42,8 (36,53)
PKU-POMS TMD				
n	138	6	6	31
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	16,0 (13,17)	16,8 (17,50)	5,2 (8,21)	19,6 (15,34)
PKU-POMS (sous-score de confusion)				
n	138	6	6	31
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	4,0 (2,61)	3,7 (3,08)	3,2 (2,71)	4,6 (3,03)
Apport protéique journalier (protéines naturelles), g				
n	196	12	14	48
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	38,4 (27,96)	46,5 (40,48)	35,2 (21,02)	42,6 (25,39)
Apport protéique journalier (acides aminés), g				
n	196	12	14	48
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	27,9 (29,08)	21,2 (25,40)	29,8 (25,79)	20,9 (26,34)
Régime protéique restreint en phénylalanine*, n (%)				
		0	2 (14,3%)	6 (10,3%) ***
Traitement antérieur par KUVAN (saproptérine)				
Patients préalablement traités, n (%)	-	4 (14,3%)		6 (10,3%)
Patients répondeurs, n (%)	-	4 (14,3%)		6 (10,3%)

* Si plus de 75% de l'apport protéique journalier total provenait de l'alimentation médicale

** Le taux sanguin moyen de phénylalanine était de 1450,2 µmol/L (±310,47) pour les patients du groupe pegvaliase 20 mg/jour et de 1185,8 µmol/L (±344,00) pour ceux du groupe pegvaliase 40 mg/jour.

*** 5 patients dans le groupe 40 mg/j et 1 dans le groupe 20 mg/j.

► Critère de jugement principal (phase 2) : variation du taux sanguin de phénylalanine à 8 semaines

Pour rappel, les patients randomisés dans la phase 2 étaient uniquement ceux qui au cours de la phase 1 de l'étude avaient :

- atteint et maintenu la dose fixée de 20 mg/jour ou 40 mg/jour de pegvaliase,
- et obtenu une réduction du taux de phénylalanine ≥ 20% depuis l'inclusion dans l'étude au cours de laquelle ils ont débuté le traitement par pegvaliase (étude PRISM-1 ou étude de phase II).

La différence entre le groupe pegvaliase (dosages combinés) et chacun des groupes placebo en termes de variation du taux de phénylalanine entre le début et la fin de la phase 2 (critère principal) ayant été significative (p<0,05), l'étude a été considérée comme positive pour démontrer l'efficacité

de la pegvaliase en termes de diminution du taux de phénylalanine après 8 semaines de traitement, chez des patients pour lesquels une diminution d'au moins 20% avait été préalablement obtenue sous pegvaliase lors d'une 1^{ère} phase de traitement et qui n'avaient pas arrêté prématurément du programme d'étude (cf. résultats dans le tableau ci-dessous).

Tableau 5. Critère principal de jugement de l'efficacité : variation du taux sanguin de phénylalanine entre le début et la fin de la phase 2 (population mITT)

	Phase 2 Taux sanguin de phénylalanine (µmol/L) Moyenne (écart-type)		Variation moyenne par rapport à l'inclusion	Différence moyenne de variation (groupes pegvaliase combinés - placebo)
	Inclusion *	Semaine 8	Moyenne [95% IC]	Moyenne [95% IC] p-value ^a
Pegvaliase (20 mg et 40 mg combinés) (n=58)	503,9 (520,28)	559,2 (569,47)	+26,50 [-68,26 ; 121,26]	NA
Placebo 20 mg/jour (n=14)	563,9 (504,62)	1 509,0 (372,64)	+949,75 [760,38 ; 1139,11]	-923,25 [-1135,04 ; -711,46] < 0,0001
Placebo 40 mg/jour (n=14)	508,2 (363,68)	1 164,4 (343,32)	+664,77 [465,45 ; 864,10]	-638,27 [-858,97 ; -417,57] < 0,0001

* Le taux de phénylalanine dans le sang à l'inclusion était défini comme la dernière mesure lors de l'étude PRISM-2 avant la phase 2 ou la première mesure de la phase 2.

* Par la méthode des moindres carrés

^a Résultats sur la base de la MMMR.

Analyses de sensibilité

Les résultats des analyses de sensibilité utilisant des méthodes d'imputation (méthode d'imputations multiples et méthode de la dernière observation rapportée ou « *last observation carried forward* », LOCF), contrairement à l'analyse principale qui n'en prévoyait aucune, ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale. Les analyses dans la population PP ont également conforté ces résultats.

Atteinte des taux sanguins seuils de phénylalanine

A la fin de la phase 2 (données disponibles pour n=72/86 patients de la population mITT), le taux cible sanguin de phénylalanine ≤ 600 µmol/L avait été atteint pour 51% (n=25/49) des patients évaluable traités par pegvaliase (soit 43% des patients du groupe) et pour 4,3% (n=1/23) des patients évaluable pour le placebo (soit 3,6% des patients du groupe).

Il a été rapporté une hypophénylalaninémie (taux ≤ 30 µmol/L) pour environ un tiers des patients traités par pegvaliase (n=16/49) versus 0 dans le groupe placebo (cf. tableau ci-après).

Tableau 6. Pourcentage de patients ayant atteint les taux sanguins seuil de phénylalanine (population mITT)

Taux sanguin de phénylalanine	Pegvaliase 20 mg/jour (N=26/29) *	Pegvaliase 40 mg/jour (N=23/29) *	Placebo 20 mg/jour (N=13/14) *	Placebo 40 mg/jour (N=10/14) *	Groupes pegvaliase combinés (N=49/58) *	Groupes placebo combinés (N=23/28) *
≤ 120 µmol/L	12/26 (46,2%)	11/23 (47,8%)	0/13 (0,0%)	0/10 (0,0%)	23/49 (46,9%)	0/23 (0,0%)
≤ 360 µmol/L	14/26 (53,8%)	11/23 (47,8%)	0/13 (0,0%)	0/10 (0,0%)	25/49 (51,0%)	0/23 (0,0%)
≤ 600 µmol/L	14/26 (53,8%)	11/23 (47,8%)	0/13 (0,0%)	1/10 (10,0%)	25/49 (51,0%)	1/23 (4,3%)
≤ 30 µmol/L	8/26 (30,8%)	8/23 (34,8%)	0/13 (0,0%)	0/10 (0,0%)	16/49 (32,7%)	0/23 (0,0%)
Maintien d'une réduction ≥ 20% par rapport à l'inclusion dans PRISM-2	24/26 (92,3%)	17/23 (73,9%)	1/13 (7,7%)	2/10 (20,0%)	41/49 (83,7%)	3/23 (13,0%)

* Les données n'étaient pas disponibles pour 14 des 86 patients (16,7%) inclus dans la population mITT.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (phase 2) : variation des scores de symptômes neurocognitifs et neuropsychiatriques à 8 semaines

Le protocole prévoyait d'analyser 5 critères secondaires selon une hiérarchie prédéfinie afin de contrôler l'inflation du risque alpha. Tous ces critères visaient à évaluer l'évolution des symptômes neurocognitifs et neuropsychiatriques au cours de la phase 2, sur la base de d'échelles de cotation.

Le premier critère de la hiérarchie était la variation du sous-score d'inattention de l'échelle de cotation du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité ADHD RS-IV chez les patients avec un score à l'inclusion > 9 (score suggérant des symptômes d'inattention), entre l'inclusion dans la phase 2 et la fin de la phase 2. Les analyses n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe pegvaliase (20 mg/jour et 40 mg/jour combinés) et chacun des groupes placebo (p<0,05), avec des résultats en faveur du placebo. Conformément au protocole la procédure d'analyses a donc été interrompue et les autres critères n'ont pu être évalués qu'à titre exploratoire (cf. résultats tableau ci-dessous).

Tableau 7. Critères secondaires de jugement hiérarchisés : variation des scores de symptômes neurocognitifs et neuropsychiatriques au cours de la phase 2 (population mITT)

Echelle	n **	Inclusion phase 2 moyenne (écart-type)	Semaine 8 phase 2 moyenne (écart-type)	Variation Moyenne [95% IC]	Différence moyenne de variation (pegvaliase – placebo) [95% IC]	Comparaison p-value ***
Score ADHD RS-IV IA : sous-score d'inattention du score ADHD RS-IV, patients avec un score > 9						
Pegvaliase *	26	7,5 (5,3)	2,5 (4,69)	3,1 [1,1 ; 5,0]		
Placebo 20 mg	5	8,0 (3,9)	-0,5 (2,52)	-1,6 [-6,1 ; 2,8]	4,7 [-0,19 ; 9,5]	NS (p=0,0591)
Placebo 40 mg	6	4,7 (4,5)	-1,0 (3,56)	0,28 [-4,1 ; 4,6]	2,8 [-2,0 ; 7,5]	NS (p=0,2447)
Score ADHD RS-IV IA : sous-score d'inattention du score ADHD RS-IV, tous les patients						
Pegvaliase *	58	5,9 (5,5)		1,2 [0,0 ; 2,5]		
Placebo 20 mg	14	5,0 (4,3)		0,7 [-1,5 ; 3,0]	0,5 [-2,1 ; 3,1]	-
Placebo 40 mg	14	2,9 (3,7)		-0,4 [-2,9 ; 2,1]	1,6 [-1,2 ; 4,5]	-
Sous-score de confusion PKU-POMS						
Pegvaliase *	58	2,2 (2,0)		0,6 [-0,1 ; 1,3]		
Placebo 20 mg	14	2,1 (1,5)		1,4 [0,14 ; 2,7]	-0,8 [-2,3 ; 0,63]	-
Placebo 40 mg	14	1,2 (1,5)		0,6 [-0,8 ; 2,0]	0,0 [-1,6 ; 1,6]	-
Score POMS TMD						
Pegvaliase *	58	21,6 (33,9)		4,2 [-3,1 ; 11,4]		
Placebo 20 mg	14	20,1 (26,6)		7,2 [-6,5 ; 20,9]	-3,1 [-18,6 ; 12,5]	-
Placebo 40 mg	14	15,4 (20,1)		0,2 [-14,7 ; 15,1]	4,0 [-12,6 ; 20,5]	-

Score PKU-POMS TMD						
Pegvaliase *	58	8,0 (13,2)		2,1 [-1,3 ; 5,4]		
Placebo 20 mg	14	8,6 (10,8)		5,2 [-1,2 ; 11,6]	-3,1 [-10,3 ; 4,1]	-
Placebo 40 mg	14	5,0 (8,6)		2,0 [-4,9 ; 8,9]	0,1 [-7,6 ; 7,8]	-

Les scores vont de 0 à 27 pour la sous-échelle d'inattention du score ADHD RS-IV, de -32 à 200 pour le score POMS TMD, de -12 à 58 pour le score PKU POMS TMD et de 0 à 11 pour la sous-échelle de confusion du score PKU POMS. Les scores les plus élevés indiquent des symptômes plus graves.

* Groupes 20 mg et 40 mg combinés

** Certains patients n'ont pas fait l'objet d'évaluations neurocognitives et neuropsychiatriques au cours de la phase 2. La sous-échelle d'inattention ADHD RS-IV, PKU POMS, et les outils POMS n'ont pas été réalisés dans l'étude PRISM-1 jusqu'à une modification du protocole ; seuls les sujets qui avaient des évaluations à l'inclusion ont été inclus. Les patients qui ont été inclus dans la population MITT issus d'une étude de phase II n'ont pas été inclus en l'absence d'évaluation des symptômes neurocognitifs au cours de ces études.

*** Des valeurs négatives indiquent amélioration des symptômes et des valeurs positives une dégradation.

Phase d'extension en ouvert (phase 4 de PRISM-2)

Cette partie de l'étude (toujours en cours), conduite en ouvert et non comparative, vise notamment à évaluer l'efficacité à long terme de la pegvaliase¹³ de façon descriptive.

A la date de gel des données (5 février 2018), 202 patients avaient intégré cette phase ouverte (cf. ANNEXE) :

- 190 patients avaient débuté le traitement par pegvaliase dans le cadre de l'étude de phase III PRISM-1, soit 72,8% (n=190/261) de l'effectif initial de PRISM-1,
- 12 patients avaient débuté le traitement dans le cadre de l'étude de phase II PAL-003, soit 17,7% (n=12/68) de l'effectif initial de l'étude PAL-003.

Une part importante des patients a ainsi arrêté le traitement au cours du développement clinique, pour diverses raisons, sans participer à cette phase ouverte. L'analyse de l'évolution du taux de phénylalanine présentée n'a par ailleurs porté que sur 181 des 202 patients inclus au maximum (selon le temps de mesure).

Compte tenu de la population sélectionnée sur laquelle a porté l'analyse, source de biais important mais non quantifiable sur les résultats d'efficacité observés, cette analyse ne sera pas présentée. A noter que les données recueillies dans le cadre de cette phase de suivi ont été prises en compte dans l'analyse globale de l'efficacité combinant les données des études PRISM-1 et PRISM-2, analyse présentée à titre informatif dans la rubrique 07.2 de l'avis.

Analyse globale portant sur les patients issus de PRISM-1 inclus dans PRISM-2 (post-hoc)

Le laboratoire a fourni les résultats d'une analyse post-hoc, présentée comme une analyse à long terme de l'efficacité, conduite à la demande de l'EMA (résultats issus de l'EPAR et du RCP).

A la date du gel des données (5 février 2018), parmi les 253 patients avec un taux de phénylalanine dans le sang > 600 µmol/l ayant débuté un traitement par pegvaliase dans l'étude PRISM-1, 100 patients (39,5%) l'avaient arrêté dont 69 patients au cours de la 1^{ère} année. Les raisons d'arrêt de traitement étaient les suivantes :

- survenue d'un événement indésirable (n=40),
- retrait du consentement du patient (n= 29),
- décision du médecin (n=10),
- autres raisons telle que la perte de vue du patient, la survenue d'une grossesse ou le non-respect du protocole (n=21).

A cette date, parmi les 188 patients qui avaient reçu au moins 12 mois de traitement par pegvaliase :

- 157 patients étaient toujours dans l'étude,
- 31 patients l'avaient arrêté : 22 au cours de la 2^{ème} année et 9 au cours de la 3^{ème} année.

¹³ Les patients pouvaient recevoir une dose de 60 mg/jour de pegvaliase s'ils avaient cumulé 52 semaines de traitement dont 8 semaines à 40 mg/jour.

Compte tenu du nombre limité de patients sur lesquels ont porté ces analyses, décroissant au fil du temps, et de leur caractère post-hoc et descriptif, ces données doivent être interprétées avec prudence et sont présentées uniquement à titre indicatif (cf. ci-dessous tableau 5 issu du RCP).

Tableau 8. Résultats de l'efficacité aux mois 12, 18, 24 et 36 chez les patients traités par pegvaliase au cours des études PRISM-1 puis PRISM-2¹

	Inclusion dans PRISM-1	12 mois	18 mois	24 mois	36 mois
Phénylalaninémie					
N évalués	261	164²	125²	90²	48²
Moyenne (ÉT) (µ/L)	1 233 (386)	565 (531)	390 (469)	345 (453)	341 (465)
Variation par rapport à l'inclusion (µ/L)					
Moyenne (ÉT)	-	-662 (588)	-883 (565)	-873 (566)	-956 (536)
Médiane		-634	-920	-965	-913
Sous-échelle d'inattention³ du score ADHD RS-IV (évalué par l'investigateur)					
N évalués	253	178	175	167	97
Score moyen (ÉT)	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,2 (4,6)	3,7 (5)
Variation par rapport à l'inclusion (n évalués) ⁴		n = 172	n = 168	n = 160	n = 92
Moyenne	-	-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,7 (6,4)
Médiane		-4	-5	-5	-5,5
Sous-échelle de l'inattention³ du score ADHD (évaluée par l'investigateur), pour les patients avec un score à l'inclusion > 9					
N évalués	116	80	78	76	45
Score moyen (ÉT)	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	5,1 (5,6)
Variation par rapport à l'inclusion (n évalués) ⁴		n = 80	n = 78	n = 76	n = 45
Moyenne (ÉT)	-	-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,6 (6,4)
Médiane		-7	-9	-10	-12
Sous-échelle de confusion mentale³ du score PKU-POMS (auto-évaluation)					
N évalués	170	181	178	169	100
Score moyen (ÉT)	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,8 (2,1)
Variation par rapport à l'inclusion (n évalués) ⁴		n = 130	n = 123	n = 117	n = 51
Moyenne (ÉT)	-	-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,1)
Médiane		-1	-2	-2	-2
Apport en protéines par des aliments intacts (g)					
N évalués	250	160	111	84	46
Moyenne (ÉT)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	54 (27)	72 (27)
Variation par rapport à l'inclusion (n évalués) ⁴		n = 154	n = 106	n = 81	n = 44
Moyenne (ÉT)	-	9 (25)	12 (25)	16 (28)	27 (34)
Médiane		4	9	14	25

¹ Analyses basées sur l'ensemble des données collectées pour les patients ayant débuté le traitement dans le cadre de l'étude PRISM-1 puis éventuellement PRISM-2 (qu'ils aient participé ou non à la phase 2 de l'étude).

² Reflète le nombre de patients qui ont atteint le point temporel (mois 12/mois 18/mois 24/mois 36) du traitement au moment de la clôture du recueil des données et qui avaient une évaluation programmée de la phénylalanine à ce point temporel. Selon le critère de jugement considéré, les analyses ont porté sur 30,6% à 69,3% des patients initialement inclus (n=261) à 12 mois, 29,1% à 61,3% des patients à 24 mois et 16,9% à 35,2% à 36 mois.

³ Les valeurs des scores d'inattention de l'échelle ADHD/de confusion mentale de l'échelle PKU-POMS après l'inclusion étaient affectées à la visite trimestrielle la plus proche (dans une fenêtre de 3 mois).

La différence minimale cliniquement importante (DMCI) était de 5,2 pour le score ADHD et de -1 pour le score PKU-POMS.

⁴ La variation par rapport à l'inclusion était basée sur les sujets pour lesquels des mesures avaient été effectuées aux deux points de mesure. Les sujets ne disposaient pas tous d'un score d'inattention ADHD et d'un score de confusion mentale POMS d'inclusion relevé au début de l'étude.

► Données dans la population âgée de 16 à 18 ans

D'après le RCP, « sur les 261 patients de l'étude 301, 11 étaient âgés de 16 à 18 ans au moment de leur recrutement. Les 11 patients avaient tous une phénylalaninémie qui n'était pas contrôlée (taux sanguins de phénylalanine supérieurs à 600 micromol/L) à l'inclusion. Dans cette étude, les patients ont reçu le même schéma posologique d'induction/titration/entretien que les patients âgés de 18 ans ou plus. La variation moyenne (ÉT) par rapport à l'inclusion était de 20 (323) micromol/L au mois 12 (n = 9), de -460 (685) micromol/L au mois 24 (n = 5) et de -783 (406) micromol/L au mois 36 (n = 5). Sur les 11 patients initialement recrutés dans l'étude 301, 3 ont atteint des taux sanguins de phénylalanine ≤ 600 micromol/L en 12 mois, 7 ont atteint ce seuil en 24 mois et 8 l'ont atteint en 36 mois ».

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études PRISM-1 et PRISM-2.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

A la date de gel des données (05/02/2018), 355 patients avaient été exposés à au moins une injection de pegvaliase (population de tolérance).

Le laboratoire a fourni une analyse des données recueillies dans la **population de patients traités au cours des phases d'induction, de titration et d'entretien, dite population I/T/E, qui correspond aux patients inclus dans les études 165-205 et PRISM-1 qui ont poursuivi le traitement dans l'étude PRISM-2 ou PAL-003, soit n=285 patients (cf. ANNEXE)**. C'est sur cette population que repose le profil d'effets indésirables figurant dans le RCP de PALYNZIQ (pegvaliase). Les données présentées ci-après portent donc sur cette population.

A noter que comme le mentionne l'EPAR¹⁴, les données de tolérance comparatives pegvaliase versus placebo sont limitées. En effet elles reposent sur la phase 2 de l'étude PRISM-2 qui incluait une population sélectionnée de patients, population déjà exposée au pegvaliase pour l'induction et la titration du traitement qui avait suffisamment bien toléré ce traitement pour permettre sa poursuite. Par ailleurs, cette phase ne durant que 8 semaines, l'exposition totale au placebo était bien moindre que celle des patients qui continuaient à recevoir de la pegvaliase. Ces données ne seront donc pas reprises dans présent avis. De même, les données issues de l'étude de phase III non comparative PRISM-1, qui ont été intégrées dans l'analyse de la population I/T/E, ne seront pas détaillées ci-après.

► Exposition au traitement (source EPAR¹⁴)

Dans la population retenue pour l'analyse de la tolérance, l'ensemble des patients avait reçu un traitement d'induction, 273 patients avaient reçu un traitement de titration et 175 patients un traitement d'entretien.

La durée d'exposition à pegvaliase était ≥ 1 an pour 73,3% (n=209/285) des patients, ≥ 2 ans pour 63,5% (n=181/285), ≥ 3 ans pour 40,7% (n=116/285) et ≥ 4 ans pour 18,9% (n=54/285) patients.

L'exposition à pegvaliase selon la dose est présentée dans le tableau ci-après.

¹⁴ Assessment report PALYNZIQ (pegvaliase). Procedure No. EMEA/H/C/004744/0000. 28/02/2019. EMA/CHMP/181920/2019

Tableau 9. Exposition à pegvaliase selon la posologie (population I/T/E)

Posologie reçue de pegvaliase ^a	Nombre de patients	Exposition au traitement (patient-années) ^b
Placebo ^c	28	4,4
0 et < 20 mg/jour	285	142,5
≥ 20 et < 40 mg/jour	257	160,0
≥ 40 et < 60 mg/jour	222	303,1
≥ 60 mg/jour	96	91,5
Total	285	701,6

^a Un même sujet pouvait avoir été traité à plusieurs posologies.

^b La durée totale de l'exposition au traitement a été agrégée pour tous les sujets (pour chaque sujet, temps écoulé entre la première et la dernière dose administrée dans toutes les études auxquelles le sujet a participé). Les intervalles de doses manquantes qui étaient supérieurs à 28 jours consécutifs ont été exclus du calcul de la durée du traitement.

^c Comprend les sujets qui ont reçu un placebo au cours de la deuxième phase de l'étude PRISM-2.

► Tolérance générale (source EPAR¹⁴) :

La totalité des patients de la population tolérance (n=285) a rapporté au moins un événement indésirable (EI) considéré comme lié au traitement.

EI graves (population I/T/E)

Un total de 91 EI graves a été rapportés par 64 patients de la population I/T/E, dont 42 (46,2%) considérés comme possiblement liés au pegvaliase. La majorité d'entre eux ont été résolus (95,6%) et 18 (19,8%) ont conduit à l'arrêt du traitement ou de l'étude.

Les EI graves les plus fréquents ont été les réactions anaphylactiques, qui ont conduit à l'arrêt définitif du traitement dans la moitié des cas et à l'arrêt temporaire/réduction de dose pour l'autre moitié. Leur incidence était plus élevée au cours des 6 premiers mois, mais ont également été rapportées au-delà de cette période. L'épinéphrine a été administrée pour la prise en charge de 11 des 25 réactions d'hypersensibilité aiguës systémiques rapportées dans la population I/T/E (16 patients).

Un seul décès non lié au traitement a été rapporté au cours des études cliniques (électrocution accidentelle).

Tableau 10. Incidence des principaux EI graves sous pegvaliase (population I/T/E)

Nombre de patients avec un EI grave (%)	N=285
EIG totaux	64 (22,4%)
Réaction anaphylactique	14 (4,9%)
Hypersensibilité	9 (3,2%)
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	5 (1,8%)
Réaction anaphylactoïde	3 (1,1%)
Anxiété	3 (1,1%)
Appendicite	2 (0,7%)
Maladie sérique	2 (0,7%)
Douleur thoracique non cardiaque	2 (0,7%)
Douleur thoracique	2 (0,7%)
Arthralgie	1 (0,4%)
Asthme	1 (0,4%)
Dépression	1 (0,4%)

Arrêts de traitements pour EI

L'incidence des EI ayant conduits à un arrêt définitif du traitement ou de l'étude était respectivement de 14,7% et de 9,1%, plus élevée au cours de la phase de titration que celle d'induction. Par ailleurs 35,4% (n=101/285) des patients ont dû interrompre temporairement leur traitement par pegvaliase et 40,7% (n=116/285) diminuer la dose en raison d'un EI.

A noter qu'en raison de l'incidence élevée des réactions d'hypersensibilité aiguës systémiques, un amendement au protocole intégrant des mesures de minimisation des risques a été mis en place au cours des études cliniques (prétraitement par antagonistes H1 et H2 et antipyrétiques, et allongement de la phase d'induction/titration à 26 semaines), en plus de l'observateur qui devait être présent au cours des 16 premières semaines de traitement et du stylo d'épinéphrine mis à disposition des patients. Ces mesures ont permis de diminuer les arrêts de traitement au cours des études de phase III de 23,8% à 13,6% au cours des 6 premiers mois et de 32,9% à 18,6% au cours de la première année. De façon similaire, les arrêts de traitement en raison d'un EI ont diminué de 15,4% à 5,9% au cours des 6 premiers mois et de 16,8% à 7,6% au cours de la première année.

► Résumé du profil de sécurité (source RCP)

« Dans les essais cliniques, la majorité des patients ont présenté des réactions au site d'injection (93%), une arthralgie (85%) et des réactions d'hypersensibilité (75%). Les réactions d'hypersensibilité les plus cliniquement significatives ont été la réaction d'hypersensibilité systémique aiguë (6 %), l'angioedème (7 %), et la maladie sérique (2 %) ».

« Les taux des effets indésirables ont été plus élevés pendant les phases d'induction et de titration (période avant d'atteindre des taux sanguins de phénylalanine inférieurs à 600 µl/L sous une dose stable), ce qui correspondait à la période durant laquelle les titres d'IgM et d'anticorps anti-PEG étaient les plus élevés. Les taux ont diminué dans le temps, au fur et à mesure de la maturation de la réponse immunitaire ».

Les effets indésirables mentionnés dans le RCP et leur fréquence selon la phase de traitement sont présentés dans le tableau ci-après. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 10%), fréquent (≥ 1%, < 10%), peu fréquent (≥ 0,1%, < 1%), rare (≥ 0,01% < 0,1%), très rare (< 0,01%).

Tableau 11. Effets indésirables chez les patients traités par PALYNZIQ (pegvaliase)

Effet indésirable	Phases induction/titration ¹	Phase entretien ¹	Total ²
Réaction au site d'injection	90 %	64 %	93,3%
Arthralgie	78 %	62 %	84,6%
Réaction d'hypersensibilité ³	65 %	58 %	74,7%
Facteur C3 du complément diminué ⁵	66 %	73 %	72,3%
Facteur C4 du complément diminué ⁵	64 %	35 %	67,4%
Céphalée	42 %	46 %	54,7%
Hypophénylalaninémie	15 %	61 %	43,9%
Rash	33 %	23 %	38,9%
Prurit	25 %	22 %	31,9%
Nausée	25 %	27 %	35,1%
Douleur abdominale ^{2,4}	19 %	27 %	31,2%
Urticaire	25 %	21 %	30,5%
Vomissement	19 %	25 %	30,2%
Toux ²	19 %	21 %	29,1%
Taux de CRP ultrasensible augmentés ⁶	17 %	9,1 %	20,7%
Alopécie	6,7 %	22 %	18,2%
Myalgie	11 %	11 %	15,8%
Lymphadénopathie	9,8 %	12 %	14,4%
Érythème	11 %	5,7 %	13,3%
Tuméfaction articulaire	6,0 %	3,4 %	8,1%
Raideur articulaire	6,3 %	2,3 %	7,7%
Angioedème	5,6 %	2,9 %	7,4%
Raideur musculosquelettique	4,2 %	5,1 %	7,0%
Réaction d'hypersensibilité systémique aiguë	4,6 %	1,7 %	5,6%
Rash maculopapuleux	3,5 %	2,9 %	4,6%
Maladie sérique	2,1 %	0,6 %	2,5%
Exfoliation cutanée	0,4 %	1,7 %	1,4%

¹ Les résultats sont présentés en termes de nombre de patients présentant un évènement (%).

² Source : EPAR.

³ Les réactions d'hypersensibilité recouvrent un ensemble de termes, parmi lesquels les réactions d'hypersensibilité systémique aiguë, et peuvent se manifester sous forme de divers symptômes incluant l'angioedème, la maladie sérique, le rash et l'urticaire.

⁴ La douleur abdominale fait référence aux termes suivants : douleur abdominale, douleur abdominale haute et gêne abdominale.

⁵ Une diminution du facteur C3/C4 du complément est définie comme le passage d'une valeur du complément normale ou élevée à l'inclusion à une valeur faible après l'inclusion.

⁶ Indique des taux de CRP ultrasensible (CRP_{us}) supérieurs à la limite supérieure de la normale (supérieurs à 0,287 mg/dL) sur une période de 6 mois.

► Description de certains effets indésirables d'intérêt (source RCP)

Réactions d'hypersensibilité

« Les réactions d'hypersensibilité les plus fréquentes (survenues chez au moins 10 % des patients) ont été le rash, l'urticaire et l'hypersensibilité. Les réactions d'hypersensibilité ont été plus fréquentes pendant les phases d'induction et de titration (65 % des patients ; 921 épisodes sur une durée moyenne de traitement de 12 mois) et ont diminué dans la phase d'entretien (58 % des patients ; 491 épisodes sur une durée moyenne de traitement de 28 mois). Le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité est 2,6 fois plus élevé dans les phases d'induction/de titration que dans la phase d'entretien.

Des réactions d'hypersensibilité sont survenues dès la première dose et peuvent apparaître à tout moment durant le traitement. Elles ont été traitées par une réduction de la dose (3 % des épisodes), par une interruption du traitement (5 % des épisodes), par une suppression du traitement (2 % des épisodes) et/ou par l'administration de médicaments concomitants. La durée moyenne des réactions d'hypersensibilité a été de 7 jours et a varié entre 1 jour et 227 jours ; 89 % de ces réactions ont duré moins de 14 jours, 0,4 % ont persisté au moins 180 jours et 99 % avaient disparu au moment de la clôture du recueil des données ».

Réactions d'hypersensibilité systémique aiguë

« Lors des essais cliniques, 25 réactions d'hypersensibilité systémique aiguë, toutes sévérités confondues, basées sur l'apparition subite de manifestations cutanées et/ou du tissu muqueux associées à une insuffisance respiratoire ou à une pression artérielle basse (ou aux symptômes associés de dysfonctionnement des organes cibles) sont survenues chez 16 patients sur 285 (6 %).

Ces manifestations incluaient une combinaison des signes et symptômes aigus suivants : syncope, hypotension, hypoxie, dyspnée, sibilances, gêne thoracique/oppression thoracique, tachycardie, angioedème (gonflement du visage, des lèvres, des yeux et de la langue), bouffées congestives, rash, urticaire, prurit et symptômes gastro-intestinaux (vomissements, nausées et diarrhée). Quatre des 16 patients (1 % ; 4/285) ont connu un total de 5 épisodes de réactions d'hypersensibilité systémique aiguë considérés comme sévères, du fait de la présence : d'une cyanose ou d'une saturation en oxygène (SpO₂) inférieure ou égale à 92 %, d'une hypotension (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg chez l'adulte) ou d'une syncope.

Les réactions d'hypersensibilité systémique aiguë ont été plus fréquentes pendant les phases d'induction et de titration (5 % des patients ; 19 épisodes sur une durée moyenne de traitement de 12 mois) et ont diminué dans la phase d'entretien (2 % des patients ; 6 épisodes sur une durée moyenne de traitement de 28 mois). Le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité systémique aiguë est 7 fois plus élevé dans les phases d'induction/de titration que dans la phase d'entretien.

Les réactions d'hypersensibilité systémique aiguë sont généralement survenues dans la première heure après l'injection (88 % ; 22 épisodes/25) ; toutefois, des réactions sont apparues jusqu'à 24 heures après l'administration. Les réactions ont été traitées par l'administration d'adrénaline (10 patients/16 ; 11 épisodes/25), de corticostéroïdes, d'antihistaminiques et/ou d'oxygène sous assistance médicale d'urgence. Dix des 16 patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité systémique aiguë ont été exposés de nouveau au médicament et 4 patients ont connu au moins une récurrence. Sept des 16 patients ont arrêté le traitement. Tous les épisodes ont disparu sans séquelles ».

Angioedème

« Vingt-et-un (21) patients sur 285 (7 %) ont connu 37 épisodes d'angioedème léger à modéré (un ou plusieurs des symptômes suivants peuvent être présents : œdème pharyngé, langue gonflée, gonflement des lèvres, gonflement de la bouche, œdème palpébral et œdème de la face) survenus indépendamment des réactions d'hypersensibilité systémique aiguë. L'angioedème a été plus fréquent pendant les phases d'induction et de titration (6 % des patients ; 27 épisodes sur une durée moyenne de traitement de 12 mois) et a diminué dans la phase d'entretien (3 % des patients ; 10 épisodes sur une durée moyenne de traitement de 28 mois). Le risque de survenue d'un angioedème est 4,5 fois plus élevé dans les phases d'induction/de titration que dans la phase d'entretien.

L'angioedème est survenu dès 4 jours et jusqu'à 1 222 jours dans le groupe de traitement par PALYNZIQ (médiane : 91 jours à compter de l'instauration du traitement par PALYNZIQ). Sur les 9 épisodes d'angioedème dont le délai d'apparition était évaluable, 5 épisodes sont survenus dans les 24 heures suivant l'injection et les 4 autres entre 24 heures et jusqu'à 29 jours après l'injection. Dix-huit des 21 patients ayant présenté un angioedème ont été exposés de nouveau au médicament et 5 patients ont connu au moins une récurrence. L'angioedème a été traité par une réduction de la dose (3 épisodes ; 8 %), par une interruption du traitement (5 épisodes ; 14 %), par un arrêt du traitement (3 épisodes ; 8 %) et/ou par l'administration de médicaments concomitants. Tous les épisodes ont disparu sans séquelles.

L'angioedème peut aussi constituer l'un des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité systémique aiguë ».

Maladie sérique

« Une maladie sérique a été rapportée chez 7 patients sur 285 (2 %). La maladie sérique a été plus fréquente pendant les phases d'induction et de titration (2 % des patients ; 6 épisodes sur une durée moyenne de traitement de 12 mois) et a diminué dans la phase d'entretien (0,6 % des patients ; 1 épisode sur une durée moyenne de traitement de 28 mois). Le risque de survenue d'une maladie sérique est plus de 2 fois plus élevé dans les phases d'induction/de titration que dans la phase d'entretien.

La maladie sérique est survenue dès 10 jours et jusqu'à 232 jours dans le groupe de traitement par PALYNZIQ (médiane : 13 jours à compter de l'instauration du traitement par PALYNZIQ). Sur les 5 épisodes de maladie sérique dont le délai d'apparition était évaluable, 1 épisode est survenu dans l'heure qui a suivi l'injection et les 4 autres entre 24 heures et jusqu'à 5 jours après l'injection. La durée moyenne de la maladie sérique était de 5 jours et variait de 1 à 8 jours ».

Arthralgie et autres signes et symptômes articulaires

« Dans les essais cliniques, des arthralgies (dorsalgie, douleur musculosquelettique, extrémités douloureuses et cervicalgie) sont survenues chez 241 patients sur 285 (85 %). L'arthralgie est survenue dès la première dose mais peut apparaître à tout moment durant le traitement. L'arthralgie a été plus fréquente pendant les phases d'induction et de titration (78 % des patients ; 1 264 épisodes sur une durée moyenne de traitement de 12 mois) et a diminué dans la phase d'entretien (62 % des patients ; 612 épisodes sur une durée moyenne de traitement de 28 mois). Le risque de survenue d'une arthralgie est 2,9 fois plus élevé dans les phases d'induction/de titration que dans la phase d'entretien.

La durée moyenne de l'arthralgie a été de 15 jours et a varié de 1 à 936 jours ; 78 % des épisodes d'arthralgie ont duré moins de 14 jours et 1 % des épisodes a persisté pendant au moins 180 jours. Une arthralgie sévère (douleur intense limitant les activités de soins personnels de la vie quotidienne) est survenue chez 14 patients (5 %). Les arthralgies ont été traitées par l'administration de médicaments (par ex., anti-inflammatoires non stéroïdiens, glucocorticoïdes et/ou antipyrétiques), par une réduction de la dose (4 % des épisodes), par une interruption du traitement (4 % des épisodes) ou par un arrêt du traitement (0,6 % des épisodes) et 97 % des arthralgies avaient disparu au moment de la clôture du recueil des données.

Une arthralgie persistante (ayant duré au moins 6 mois) est survenue chez 19 patients (7 %) avec un total de 24 épisodes. L'arthralgie persistante est survenue dès 6 jours et jusqu'à 1 526 jours dans le groupe de traitement par PALYNZIQ (médiane : 554 jours à compter de l'instauration du traitement par PALYNZIQ). La dose n'a pas été modifiée pour 23 épisodes (96 %) et elle a été réduite pour 1 épisode (4 %). Tous les épisodes d'arthralgie persistante ont disparu sans séquelles ».

► Immunogénicité (source RCP et EPAR)

Le pegvaliase est principalement éliminé par des mécanismes à médiation immunitaire après administrations répétées. Dans les essais cliniques, des anticorps anti-PAL, anti-PEG et anti-pegvaliase ont été identifiés, principalement des IgG et des IgM.

Tous les patients traités par PALYNZIQ (pegvaliase) ont développé une réponse immunitaire totale durable (AcT : anticorps totaux) avec production d'anticorps anti-pegvaliase, qui, pour la majorité des patients (91%), sont apparus avant la semaine 4.

Des anticorps neutralisants (AcN) capables d'inhiber l'activité de l'enzyme PAL ont été détectés chez la majorité des patients au fil du temps, les tests de dépistage des AcN ayant été positifs chez 78 % des patients, un an après l'instauration du traitement et les titres sont restés stables pendant le traitement à long terme.

En général, une association entre les titres d'anticorps anti-pegvaliase et la fréquence des réactions d'hypersensibilité et des réactions au point d'injection a été observée pour certains types d'anticorps. Néanmoins aucun titre d'anticorps n'a pu être identifié comme prédictif de ces réactions d'hypersensibilité.

Une corrélation directe a été observée entre l'exposition plasmatique au pegvaliase et la diminution des taux sanguins de phénylalanine. L'exposition plasmatique au pegvaliase était principalement due à la réponse immunitaire au pegvaliase. En raison de la variabilité substantielle des titres d'anticorps entre les patients, aucun titre d'anticorps spécifique ne permettait de prédire la dose de pegvaliase requise pour atteindre une réduction substantielle des taux sanguins de phénylalanine ou le développement d'une hypophénylalaninémie.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

PALYNZIQ (pegvaliase) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR). Les risques importants identifiés, importants potentiels et les informations manquantes sont résumés dans le tableau ci-après (PGR du 25 mars 2019).

Tableau 12. Risques importants identifiés, importants potentiels et informations manquantes pour PALYNZIQ

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">• Réaction d'hypersensibilité systémique aiguë• Angio-œdème• Maladie sérique• Hypophénylalaninémie• Arthralgie persistante (≥ 6 mois)• Réactions sévères au site de perfusion
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">• Complications relatives à la formation de complexes immuns responsables de dommage aux organes cibles• Toxicité sur le développement fœtal• Réponse imprévue à médiation immunitaire lors d'une utilisation hors-AMM chez les patients• Réaction d'hypersensibilité systémique aiguë chez les patients recevant concomitamment d'autres perfusion incluant PEG
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">• Tolérance et sécurité du patient à long terme• Utilisation chez les patients > 65 ans• Utilisation chez les patients avec un trouble rénal préexistant• Utilisation chez les patients avec un trouble hépatique préexistant• Utilisation chez la femme pendant l'allaitement

Le PGR prévoit de nombreuses mesures additionnelles de minimisation du risque de réactions d'hypersensibilité aiguës, avec notamment :

- Un prétraitement par antagonistes H1 et H2 et antipyrétiques avant les injections,
- Pendant au minimum les 6 premiers mois durant lesquels le patient s'auto-injecte le traitement (c'est-à-dire à partir du moment où l'administration ne se fait plus sous la supervision d'un

professionnel de santé), un observateur doit être présent lors de chaque administration et au minimum pendant les 60 minutes qui suivent.

- Les patients doivent toujours avoir avec eux le dispositif d'injection d'adrénaline pendant le traitement.

7.3.3 Données issues des PSUR

Depuis la commercialisation de PALYNZIQ (pegvaliase), deux rapports périodiques de pharmacovigilance (PBRER : *Periodic Benefit Risk Evaluation Report*) ont été réalisés.

PALYNZIQ (pegvaliase) a été autorisé pour la première fois aux Etats-Unis le 24 mai 2018 dans l'indication « réduction du taux de phénylalanine dans le sang chez les patients adultes avec une PCU dont le taux de phénylalanine n'est pas contrôlé et supérieur à 600 µmol/l avec les traitement actuels ». L'EMA a octroyé une AMM à PALYNZIQ le 3 mai 2019.

Le dernier PBRER couvre la période comprise entre le 24 mai 2019 et le 23 novembre 2019 et présente les données cumulées depuis la commercialisation. L'exposition cumulée à PALYNZIQ (pegvaliase) dans le cadre des études cliniques (à l'exception de l'étude 165-305) est de 355 patients. L'exposition globale post-autorisation des patients au pegvaliase (dans le cadre de sa commercialisation et des accès précoces) est estimée à 811 patients.

D'après le laboratoire, au cours de cette période, « aucune action en lien avec la tolérance de PALYNZIQ (pegvaliase) n'a été prise par les autorités de santé, les comités de surveillance des données ou les comités d'éthique ».

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de PALYNZIQ (pegvaliase) dans l'indication « traitement des patients âgés de 16 ans ou plus atteints de phénylcétonurie (PCU) et présentant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins de phénylalanine supérieurs à 600 µmol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles » repose sur les données issues de deux études de phase III :

- **L'étude PRISM-1 (165-301)**, réalisée en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de PALYNZIQ (pegvaliase) à l'instauration du traitement, à la dose de 20 mg/jour et 40 mg/jour chez des patients de plus de 16 ans présentant une phénylcétonurie naïfs de pegvaliase et une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins supérieurs à 600 µmol/L au cours de 6 mois précédents). Cette étude visait également à sélectionner les patients pour l'évaluation de l'efficacité de la pegvaliase dans une seconde étude de phase III, l'étude PRISM-2.
- **L'étude PRISM-2 (165-302)** dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'un traitement par pegvaliase à dose d'entretien (20 mg/jour ou 40 mg/jour) versus placebo, chez des patients adultes préalablement traités par pegvaliase au cours de l'étude PRISM-1 ou d'autres études de phase II. Cette étude se déroulait en 4 phases, la 2^{ème} étant la phase comparative d'évaluation de l'efficacité.

Ces deux études ont été conduites exclusivement aux Etats-Unis.

Au cours de ces études, les patients inclus n'étaient pas tenus de suivre un régime strict en phénylalanine à l'inclusion mais il leur était demandé de maintenir un apport constant. Une modification des apports en protéines était autorisée en cas d'hypophénylalaninémie.

L'absence de réponse à KUVAN (saproptérine) ne faisait pas partie des critères d'inclusion. Le protocole prévoyait de limiter à 25% l'inclusion de patients répondeurs, définis comme les patients ayant obtenu une diminution cliniquement significative des taux sanguins de phénylalanine selon l'appréciation de l'investigateur et traités plus de 4 semaines consécutives dans les 6 derniers mois.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Etude PRISM-1

Cette étude non contrôlée, en ouvert, d'une durée de 26 et 36 semaines s'est déroulée en 3 phases : une phase d'induction, une phase de titration et une phase d'entretien d'au moins 3 semaines pour pouvoir éventuellement intégrer l'étude PRISM-2.

Un total de 261 patients a été inclus âgés de 16 à 55 ans, dont 11 de moins de 18 ans. A l'inclusion, le taux sanguin moyen de phénylalanine était de 1 233 $\mu\text{mol/L}$ ($> 600 \mu\text{mol/L}$ pour 97% des patients), 15,7 % des patients suivaient un régime pauvre en phénylalanine et 20% avaient été considérés comme répondeurs à la saproptérine (75% des patients avaient reçu un traitement par saproptérine dans les 6 derniers mois).

Près de 75% des patients ont atteint la dose d'entretien randomisée (78,6% pour la dose cible de 20 mg/jour et 70,8% patients pour la dose cible de 40 mg/jour), après un délai médian de 10 à 11 semaines (9 à 33 semaines) selon la dose reçue.

Au total 20,7% des patients ont interrompu définitivement le traitement par pegvaliase, plus de la moitié en raison d'un événement indésirable et 77,8% des patients (n=203) ont pu intégrer l'étude PRISM-2 (152 dans la phase 1 et 51 patients directement dans la phase 4 de suivi à long terme).

Etude PRISM-2

Seuls les patients préalablement traités au cours de l'étude PRISM-1 ou d'une étude de phase II et recevant une dose d'entretien stable de pegvaliase depuis au moins 2 semaines pouvaient être inclus.

Cette étude comportait 4 phases, dont la phase 2 comparative versus placebo, la phase 1 ouverte d'évaluation de l'éligibilité à cette phase 2 comparative, et une phase 4 de suivi. Seuls sont pris en compte les résultats d'efficacité issus de la **phase 2 randomisée en double-aveugle, comparative pegvaliase versus placebo, d'une durée de 8 semaines.**

Au total, 215 patients déjà traités par pegvaliase ont été inclus dans l'étude PRISM-2, 164 patients dans la phase 1 issus pour la grande majorité de PRISM-1 (93%), les autres directement dans la phase 4 de suivi.

La comparaison versus placebo, réalisée au cours de cette 2^{ème} phase de l'étude, **n'a porté que sur les patients qui au terme de la phase 1 (population mITT) :**

- **avaient maintenu une dose d'entretien de 20 mg/jour ou 40 mg/jour de pegvaliase,**
- **et obtenu une réduction $\geq 20\%$ de la concentration sanguine de phénylalanine par rapport à leur inclusion dans l'étude où ils avaient débuté le traitement par pegvaliase (PRISM-1 ou l'une des études de phase II).**

A l'issue de la phase 1, 95 patients (57,9%) répondaient aux critères d'éligibilité pour intégrer cette phase 2 parmi lesquels 86 patients ont été inclus dans la population mITT pour l'analyse principale de l'efficacité.

Ces 86 patients ont été randomisés en **4 groupes : deux groupes poursuivaient un traitement d'entretien par pegvaliase (20 mg (n=29) ou 40 mg (n=29)), les deux autres l'interrompaient pour recevoir un placebo (placebo 20 mg (n=14) ou 40 mg (n=14)).**

Ces patients étaient âgés en moyenne de 30 ans et avaient un taux sanguin moyen de phénylalanine $< 600 \mu\text{g/L}$ dans tous les groupes. Deux patients des groupes placebo (7,1%) et 6 des groupes pegvaliase (10,3%) suivaient un régime protéique restreint. Dix des patients inclus avaient préalablement été traités par saproptérine (6 dans les groupes pegvaliase, 4 dans les groupes placebo), et tous avaient été considérés comme « répondeurs » à ce traitement.

Au terme des 8 semaines de traitement, la variation des taux sanguins de phénylalanine depuis l'inclusion dans cette phase 2 (critère principal de jugement) était en moyenne de +26 $\mu\text{mol/l}$ dans les groupes pegvaliase, de +949,75 $\mu\text{mol/l}$ dans le groupe placebo 20 mg/jour et de +664,77 $\mu\text{mol/l}$

dans le groupe placebo 40 mg/jour. Il a ainsi été observé une remontée importante des taux de phénylalanine sanguin à l'arrêt de la pegvaliase dans les groupes placebo. La différence entre le groupe pegvaliase (dosages combinés) et chacun des groupes placebo ayant été significative ($p < 0,05$), l'étude a été considérée comme positive pour démontrer l'efficacité de la pegvaliase versus placebo.

A la fin de la phase 2, le taux sanguin de phénylalanine était $\leq 600 \mu\text{mol/L}$ pour 51% (49/58 patients évaluable) des patients traités par pegvaliase et 1 seul patient des groupes placebo (23/28 évaluable). A noter que 32,6% ($n=16/49$) des patients sous pegvaliase étaient par ailleurs en hypophénylalaninémie (taux $\leq 30 \mu\text{mol/L}$).

Le protocole prévoyait d'analyser 5 critères secondaires selon une hiérarchie prédéfinie, tous visant à évaluer l'évolution des symptômes neurocognitifs et neuropsychiatriques au cours de la phase 2. Le premier critère de la hiérarchie était la variation du sous-score d'inattention de l'échelle de cotation du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité ADHD RS-IV chez les patients avec un score à l'inclusion > 9 (score suggérant des symptômes d'inattention). Les analyses n'ont pas mis en évidence de différence entre le groupe pegvaliase (dosages combinés) et chacun des groupes placebo ($p < 0,05$). Conformément au protocole, la procédure d'analyses a donc été interrompue et les autres critères n'ont pu être évalués qu'à titre exploratoire.

Une analyse d'efficacité à long terme a été présentée, portant sur les patients ayant débuté le pegvaliase au cours de PRISM-1, qu'ils l'aient poursuivi ou non au cours de PRISM-2. Compte tenu du caractère post-hoc de cette analyse et du nombre limité de patients, décroissant au fil du temps, sur lesquels ont porté ces évaluations, les résultats ne permettent pas d'apprécier de façon robuste la quantité d'effet de la pegvaliase. A titre informatif, à la date du gel des données, environ 40% des patients avaient interrompu le traitement, pour la majorité au cours de la 1^{ère} année ($n=69$) ou de la 2^{ème} ($n=22$). Les principales raisons étaient la survenue d'un événement indésirable ($n=40$), le retrait du consentement du patient ($n=29$) et la décision du médecin ($n=10$).

A noter que d'après le RCP, le délai d'obtention d'une réponse (taux sanguins de phénylalanine $\leq 600 \mu\text{mol/L}$) dans les études cliniques variait d'un patient à un autre, allant de 0,5 à 30 mois. La majorité des patients (66%) a obtenu une réponse en 18 mois de traitement total, et 7% de patients supplémentaires ont répondu au pegvaliase après 18 mois de traitement.

Population pédiatrique

D'après le RCP, « sur les 261 patients de l'étude 301, 11 étaient âgés de 16 à 18 ans au moment de leur recrutement. Les 11 patients avaient tous une phénylalaninémie qui n'était pas contrôlée (taux sanguins de phénylalanine supérieurs à $600 \mu\text{mol/L}$) à l'inclusion. Dans cette étude, les patients ont reçu le même schéma posologique d'induction/titration/entretien que les patients âgés de 18 ans ou plus. La variation moyenne (ÉT) par rapport à l'inclusion était de 20 (323) $\mu\text{mol/L}$ au mois 12 ($n=9$), de -460 (685) $\mu\text{mol/L}$ au mois 24 ($n=5$) et de -783 (406) $\mu\text{mol/L}$ au mois 36 ($n=5$). Sur les 11 patients initialement recrutés dans l'étude 301, 3 ont atteint des taux sanguins de phénylalanine $\leq 600 \mu\text{mol/L}$ en 12 mois, 7 ont atteint ce seuil en 24 mois et 8 l'ont atteint en 36 mois ».

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études PRISM-1 et PRISM-2.

► Tolérance

L'évaluation du profil de tolérance de la pegvaliase en comparaison au placebo à partir de l'étude PRISM-2 est peu pertinente, du fait que la population incluse dans la phase comparative avait suffisamment bien toléré le pegvaliase au cours des périodes d'induction/titration antérieures pour pouvoir y participer. Le profil d'effets indésirables figurant dans le RCP de PALYNZIQ (pegvaliase) repose sur l'analyse des données recueillies dans la population traitée par pegvaliase au cours des phases d'induction, de titration et d'entretien des études cliniques, soit $n=285$ patients. Dans cette population, la durée d'exposition au pegvaliase était ≥ 1 an pour 73,3% des patients, ≥ 2 ans pour 63,5%, ≥ 3 ans pour 40,7% et ≥ 4 ans pour 18,9% des patients.

De très nombreux événements indésirables ont été rapportés au cours des études cliniques. **Les effets indésirables les plus fréquents (EI lié au traitement) ont été les réactions au site d'injection (93%), les arthralgies (85%), les réactions d'hypersensibilité (75%), la diminution du facteur C3 (72%) et C4 (67%), la céphalée (55%) et l'hypophénylalaninémie (44%).**

Les réactions d'hypersensibilité les plus cliniquement significatives ont été la réaction d'hypersensibilité systémique aiguë (6 %), qui a nécessité l'administration d'adrénaline dans près de la moitié des cas, l'angioedème (7 %), et la maladie sérique (2 %). Leur incidence élevée a conduit à un renforcement des mesures de minimisation au cours des études cliniques (prémédication notamment). Ces EI, ainsi que l'hypophénylalaninémie, l'arthralgie persistante (≥ 6 mois) et la réaction sévère au site de perfusion sont les risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques (PGR) européen.

Les EI graves les plus fréquents ont été les réactions anaphylactiques, qui ont conduit à l'arrêt définitif du traitement dans la moitié des cas et à l'arrêt temporaire/réduction de dose pour l'autre moitié. Un seul décès non lié au traitement a été rapporté au cours des études cliniques.

Tous les patients traités par PALYNZIQ (pegvaliase) ont développé une réponse immunitaire totale durable avec production d'anticorps anti-pegvaliase, et des anticorps neutralisants capables d'inhiber l'activité de l'enzyme PAL ont été détectés chez la majorité des patients au fil du temps. Les effets indésirables ont été globalement plus fréquents pendant les phases d'induction et de titration, ce qui correspondait à la période durant laquelle les titres d'IgM et d'anticorps anti-PEG étaient les plus élevés, mais sont également survenus au-delà. Néanmoins aucun titre d'anticorps n'a pu être identifié comme prédictif des réactions d'hypersensibilité. L'exposition plasmatique au pegvaliase était principalement due à la réponse immunitaire au pegvaliase. En raison de la variabilité substantielle des titres d'anticorps entre les patients, aucun titre d'anticorps spécifique ne permettait de prédire la dose de pegvaliase requise pour atteindre une réduction substantielle des taux sanguins de phénylalanine ou le développement d'une hypophénylalaninémie.

► Discussion

Il existe des incertitudes principalement liées :

- à la sélection importante des patients participant à la phase comparative de l'étude PRISM-2. En effet, le choix a été fait de n'inclure que les patients ayant au préalable atteints et maintenus la dose d'entretien de 20 ou 40 mg/jour au moins 3 semaines et obtenus une baisse de 20% de la phénylalaninémie depuis l'instauration de la pegvaliase. Ceci a conduit à exclure un nombre important de patients, en particulier tous ceux qui n'ont pas toléré le traitement ou arrêté l'étude quelle qu'en soit la raison. Ainsi, parmi les patients ayant débuté la pegvaliase dans PRISM-1 et qui ont représenté plus de 90% des patients inclus dans PRISM-2, moins de 30% ont participé à la phase comparative versus placebo ;
- au fait que l'absence de réponse à la saproptérine n'était pas un critère d'inclusion, conformément à la population ciblée par l'AMM. Ainsi, dans la phase comparative de PRISM-2, 10 des patients (11,6%) évalués avaient été préalablement traités par saproptérine et tous étaient « répondeurs », sans que l'on ait plus de précision sur leur équilibre métabolique sous traitement ;
- à l'absence de démonstration en l'état actuel des données d'un bénéfice de la pegvaliase sur les symptômes neurocognitifs, principales complications de la phénylcétonurie ;
- au profil de tolérance, marqué par un risque important de réactions d'hypersensibilité aiguë, devant conduire à la mise en place de nombreuses mesures additionnelles de minimisation du risque telles que prévues par le PGR (dont prétraitement par antagonistes H1 et H2 et antipyrétiques avant les injections, présence d'un observateur lors de chaque administration pendant au minimum les 6 premiers mois en auto-injection, mise à disposition d'un dispositif d'injection d'adrénaline pendant le traitement) ;
- Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur l'impact de la pegvaliase sur l'augmentation de l'apport en protéines naturelles car évalué de façon exploratoire dans les études, et dans un contexte où de nombreux patients ont été conduits à augmenter leur apport protéique en raison d'un épisode d'hypophénylalaninémie,

- L'absence d'évaluation chez la femme enceinte, population qui requiert un contrôle très strict de la phénylalaninémie compte tenu des risques pour l'enfant à naître.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de PALYNZIQ (pegvaliase) sur la morbidité des patients. L'impact sur l'amélioration des symptômes neurologiques et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, PALYNZIQ (pegvaliase) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert. Compte tenu de ses modalités complexes de mise en œuvre en particulier la nécessité d'une surveillance étroite, ce traitement devrait avoir un impact sur l'organisation des soins.

07.5 Programme d'études

L'EMA a demandé la mise en place d'une étude observationnelle (étude 165-501) dans le cadre du PGR, afin de fournir des données permettant de mieux documenter le profil de tolérance de PALYNZIQ (pegvaliase), en particulier les réactions d'hypersensibilité, la tolérance à long terme et l'efficacité des mesures complémentaires de minimisation des risques. La dernière version du protocole n'a pas encore été soumise à l'EMA (08/2020).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2},ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.,^{3,4}

Le pronostic des patients est excellent lorsque le traitement est débuté dès la période néonatale (ce qui justifie son dépistage néonatal) et lorsque le traitement et la surveillance sont maintenus tout au long de la vie. En l'absence de traitement dès les premières semaines de vies, la maladie peut être responsable de troubles neurocognitifs graves.

La prise en charge 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. 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. 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.

Toutes les jeunes filles atteintes de PCU doivent être informées du risque d'embryofoetopathie phénylcétonurique (EFP) en cas de grossesse sans contrôle strict des taux de phénylalanine. 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 retards 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 conséquences cliniques et en particulier neurologiques de la PCU étant directement liés au niveau de taux de phénylalanine, 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.

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 qui recommande les taux cibles suivants :

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

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

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

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

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

Place de PALYNZIQ (pegvaliase) dans la stratégie thérapeutique :

L'efficacité de la pegvaliase (PALYNZIQ) a été démontrée de façon robuste en termes de réduction des taux de phénylalanine à court terme versus placebo dans une population très sélectionnée de patients répondeurs (choisis parmi ceux inclus qui avaient des taux sanguins de phénylalanine > à 600 $\mu\text{mol/L}$ à l'instauration du traitement). Une variabilité importante de la réponse en termes de baisse de la phénylalaninémie a été observée dans les études cliniques, aussi bien en termes de délai d'obtention que de quantité d'effet (absence de réponse chez certains patients et hypophénylalaninémie pour d'autres).

L'amélioration des symptômes neurocognitifs n'est à ce jour pas démontrée, mais attendue à long terme chez les patients symptomatiques qui atteignent et parviennent à maintenir les taux cibles recommandés de phénylalanine.

Les effets indésirables de la pegvaliase sont nombreux, avec en particulier un risque important de réactions d'hypersensibilité potentiellement graves et d'hypophénylalaninémie. Ce profil de tolérance justifie un protocole de mise en œuvre lourd et progressif, avec un suivi étroit des patients, d'autant que l'administration par voie sous-cutanée est quotidienne en phase d'entretien.

Les critères d'arrêt du traitement en l'absence de réponse ne sont à ce jour pas clairement définis. Le RCP recommande de reconsidérer la poursuite du traitement si après 18 mois le taux sanguin de phénylalanine n'a pas atteint une diminution cliniquement pertinente. Le médecin pourra ainsi décider, en accord avec le patient, de poursuivre le traitement s'il a d'autres effets bénéfiques (capacité à augmenter l'apport en protéines par des aliments intacts ou amélioration des symptômes neurocognitifs).

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

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

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

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

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► La phénylcétonurie est une maladie héréditaire métabolique rare, caractérisée notamment par un retard mental et des troubles neurologiques graves en l'absence de traitement dans les premières semaines de vie.

► PALYNZIQ (pegvaliase) est un traitement à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est modeste. Son efficacité, démontrée versus placebo en termes de réduction des taux de phénylalanine à court terme et dans une population sélectionnée de patients répondeurs, doit être mise au regard de son profil de tolérance.

► Il n'y a à ce jour pas d'alternative thérapeutique dans l'indication de l'AMM.

► Il s'agit d'un traitement de dernier recours pour la prise en charge des patients à partir de 16 ans atteints de phénylcétonurie et ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins de phénylalanine > à 600 µmol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles (cf. paragraphe 8).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la phénylcétonurie,
- de sa faible incidence,
- du besoin médical non couvert chez les patients ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles,
- de l'impact potentiel sur l'organisation des soins, compte tenu de la lourdeur du protocole d'administration et de surveillance,
- de la réponse partielle apportée au besoin identifié compte tenu de l'impact supplémentaire démontré sur la morbidité (diminution du taux de phénylalanine à court terme versus placebo),

mais sans impact démontré sur les complications neurologiques et sur la qualité de vie et prenant en compte son profil de tolérance, PALYNZIQ (pegvaliase) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PALYNZIQ (pegvaliase) est modéré l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prise en charge 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 disponibles, et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant :

- l'efficacité de la pegvaliase, démontrée de façon robuste en termes de diminution du taux sanguin de phénylalanine à court terme en comparaison au placebo et dans une population très sélectionnée de patients répondeurs parmi ceux chez qui le traitement a été instauré,
- l'amélioration des symptômes neurocognitifs attendue à long terme chez les patients symptomatiques qui atteignent et parviennent à maintenir les taux cibles recommandés de phénylalanine.
- le besoin médical non couvert dans l'indication AMM de la pegvaliase,

mais considérant :

- les effets indésirables très fréquents, en particulier le risque important de réactions d'hypersensibilité aiguës, potentiellement graves, et d'hypophénylalaninémie en cas de surdosage,
 - l'absence d'évaluation de la qualité de vie de ces patients,
 - l'absence de démonstration d'un impact sur l'apport quotidien en protéines naturelles,
- la Commission considère que PALYNZIQ (pegvaliase) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients âgés de 16 ans ou plus atteints de phénylcétonurie ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins de phénylalanine supérieurs à 600 µmol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles.

09.3 Population cible

La population cible de PALYNZIQ (pegvaliase) est représentée par les patients âgés de 16 ans ou plus atteints de phénylcétonurie (PCU) ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins de phénylalanine supérieurs à 600 µmol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles.

La prévalence de la PCU à la naissance est estimée à 1/16 468 personnes en France. En France, la population âgée de 16 ans ou plus représentait 54 291 732 personnes au 1^{er} janvier 2020, d'après les données de l'INSEE. Par conséquent, le nombre de patients atteints par une PCU en France peut être estimé à environ 3 300 patients.

Il existe peu de données épidémiologiques fiables permettant d'estimer la part des patients non contrôlés (taux de phénylalanine > 600 µg/L) malgré des mesures diététiques et/ou la saproptérine

(KUVAN). D'après une étude rétrospective de 2015¹⁵ menée dans 24 pays portant sur la prise en charge des adultes atteints de PCU, 28% de ceux pris en charge par les options thérapeutiques actuelles avaient un taux moyen de phénylalanine < 600 µmol/L, en notant que 12% des patients inclus dans l'analyse avaient en réalité une forme considérée comme une hyperphénylalaninémie modérée (définie dans cette étude comme un taux < 600 µmol/L sans traitement). Il n'existe pas de données permettant d'estimer quelle est la part des patients, parmi ceux non contrôlés, qui ont des symptômes neurocognitifs.

Compte tenu de ces éléments, la population cible de PALYNZIQ (pegvaliase) peut être estimée au maximum à 2 370 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demande de données

Considérant les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance et anticipant l'arrivée de nouvelles molécules, la Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un registre exhaustif dans la phénylcétonurie en France, incluant l'ensemble des patients traités par la pegvaliase, dont l'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités notamment l'âge des patients, les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs,
- l'évolution clinique des patients sous traitement en termes d'efficacité (notamment phénylalaninémie et symptômes neurologiques) et de tolérance,
- la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt de traitement ou de poursuite).

Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence de la phénylcétonurie.

Sur la base de ces résultats attendus dans un délai maximal de 5 ans, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

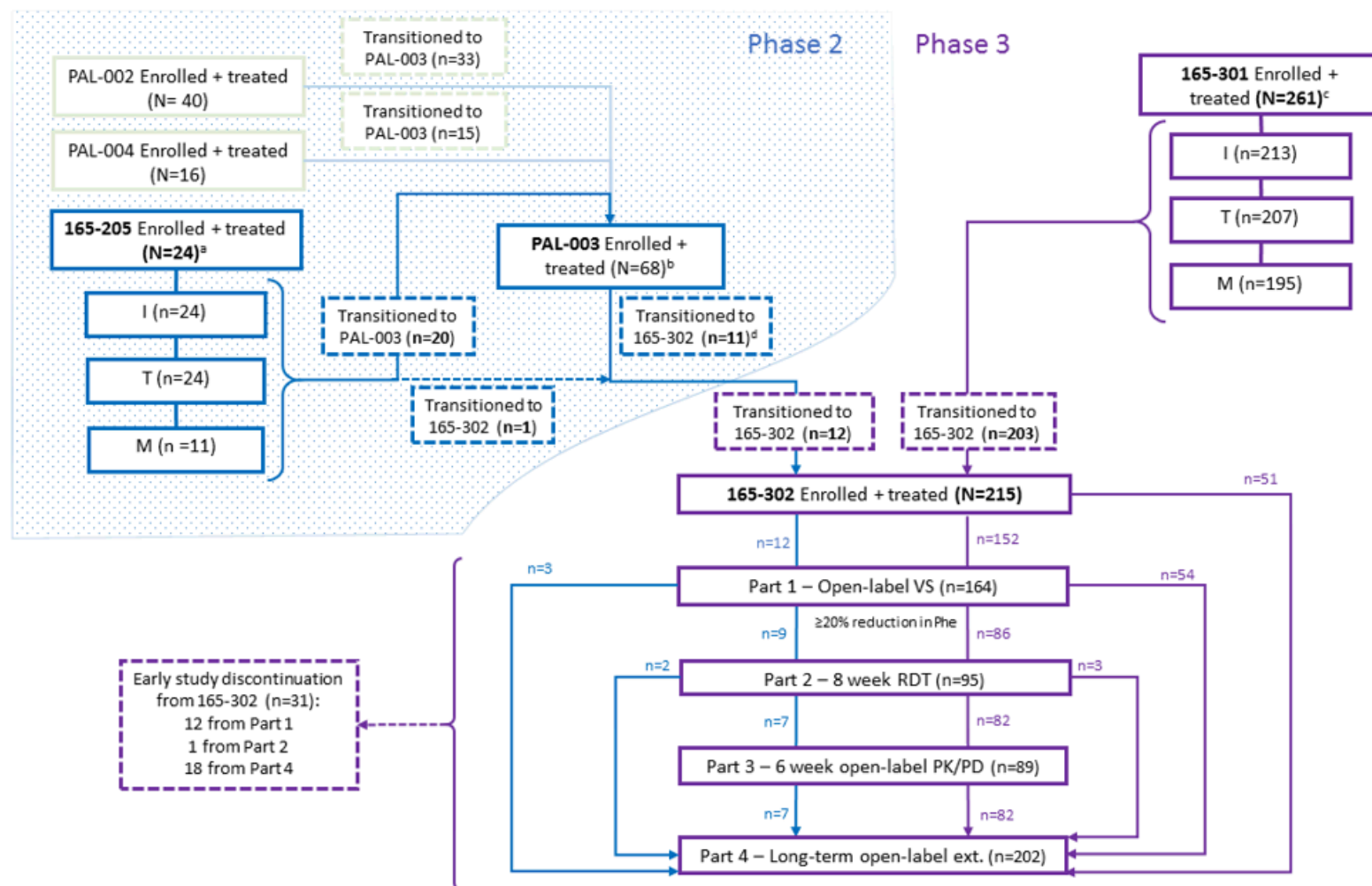
► Autres demandes

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

¹⁵ Trefz, F.K., et al., Management of adult patients with phenylketonuria: survey results from 24 countries. Eur J Pediatr, 2015. 174(1): p. 119-27.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 4 novembre 2020 Date d'adoption : 18 novembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Partie prenante : non Expertise externe : oui
Présentations concernées	<u>PALYNZIQ 2,5 mg, solution injectable</u> Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 302 002 09) <u>PALYNZIQ 10 mg, solution injectable</u> Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 302 002 16) <u>PALYNZIQ 20 mg, solution injectable</u> Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 302 002 23) Boîte de 10 seringues préremplies (CIP : 34009 302 002 30)
Demandeur	BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 03/05/2019 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Les premières administrations (induction) doivent être effectuées en milieu hospitalier Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statut de médicament orphelin (28/01/2010)
Code ATC	A16AB19

ANNEXE : DISPOSITION DES PATIENTS AU COURS DES ETUDES DE PHASE II ET III



I : phase d'induction ; T : phase de titration ; M : phase de maintenance