



Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Mai 2016

Médicament	phénylbutyrate de sodium (Pheburane)
Indication	En tant que traitement d'appoint dans la prise en charge à long terme des troubles du cycle de l'urée relevant d'un déficit d'activité de la carbamyl phosphate synthétase, de l'ornithine transcarbamylase ou de l'arginosuccinate synthétase lorsque l'anomalie se manifeste à la période néonatale ou lorsque la maladie apparaît plus tard en présence d'antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Granules enrobés destinés à l'administration orale
Date de l'avis de conformité	Le 26 janvier 2015
Fabricant(s)	Médunik Canada

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

Le cycle de l'urée est responsable du métabolisme de l'azote produit par la dégradation des protéines et d'autres molécules contenant de l'azote; pour accomplir cette fonction, il transforme l'ammoniac en urée, produit éliminé par l'organisme. Les anomalies du cycle de l'urée découlent de mutations génétiques qui entraînent l'inactivation complète ou partielle de l'une ou l'autre des cinq enzymes du cycle de l'urée, soit la carbamyl phosphate synthétase I (CPSI), l'ornithine transcarbamylase (OTC), l'arginosuccinate synthétase (ASS), l'arginosuccinate lyase (ASL) ou l'arginase (ARG), du cofacteur N-acétyl glutamate synthétase (NAGS) ou des deux transporteurs, l'ornithine (ORNT1) et la citrine. L'incidence des troubles du cycle de l'urée est estimée d'une naissance sur 53 717 à une naissance sur 22 179. Ils peuvent provoquer de l'hyperammoniémie susceptible de mettre en péril la vie du malade ou de causer des lésions neurologiques permanentes en l'absence de traitement. En cas d'inactivation complète à la naissance d'une enzyme du cycle de l'urée, autre que l'ARG, le nouveau-né a peu de chance d'échapper au coma hyperammonémique dans la période néonatale (apparition néonatale); son risque de mortalité en cinq ans sera de 50 %. Lorsque l'inactivation enzymatique est partielle, le tableau clinique est variable et l'apparition des signes et des symptômes est tardive; néanmoins, la forme tardive s'accompagne d'un risque de mortalité de 10 % et d'un risque important de déficiences développementales. Les buts de la prise en charge à long terme des troubles du cycle de l'urée consistent à préserver le développement normal et à prévenir l'hyperammoniémie; la prise en charge comprend donc un régime alimentaire pauvre en protéines, la supplémentation en acides aminés essentiels, en vitamines et en minéraux, la pharmacothérapie destinée à favoriser l'élimination de l'azote issu des processus de dégradation et la greffe de foie dans certains cas. Pheburane (phénylbutyrate de sodium [PBNa]) est le seul médicament d'usage autorisé par Santé Canada dans la prise en charge des anomalies du cycle de l'urée.

Le PBNa est un promédicament qui, transformé en phénylacétate de sodium, se conjugue par acétylation à la glutamine pour former la phénylacétylglutamine et offrir une autre voie d'élimination de l'azote. Il est indiqué comme traitement d'appoint dans la prise en charge de longue durée des troubles du cycle de l'urée, notamment de la forme d'apparition néonatale et de la forme d'apparition tardive en présence d'antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique. Pheburane est offert en granules enrobés destinés à l'administration orale avec de la nourriture; un gramme de granules renferme 483 mg de médicament. La posologie recommandée par Santé Canada est de 450 à 600 mg/kg par jour chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant pesant moins de 20 kg. Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte de plus de 20 kg, la posologie recommandée est de 9,9 à 13,0 g/m² par jour. Le PBNa est offert dans une préparation non enrobée à l'étranger (Buphenyl aux États-Unis et Ammonaps dans l'Union européenne). Il n'est pas recommandé dans la prise en charge de l'épisode d'hyperammoniémie aiguë.

Indication à l'étude
En tant que traitement d'appoint dans la prise en charge à long terme des troubles du cycle de l'urée relevant d'un déficit d'activité de la carbamyl phosphate synthétase, de l'ornithine transcarbamylase ou de l'arginosuccinate synthétase lorsque l'anomalie se manifeste à la période néonatale ou lorsque la maladie apparaît plus tard en présence d'antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.
Critère d'inscription demandé par le promoteur
Conformément à l'indication.

L'objectif de la présente revue systématique consiste à examiner les effets bénéfiques et les effets néfastes du PBNa dans la prise en charge des troubles du cycle de l'urée d'apparition néonatale ou d'apparition tardive en présence d'antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.

Résultats et interprétation

Études retenues

La présente revue systématique s'attarde à un essai clinique de phase 3, en mode ouvert, comportant un seul groupe d'intervention, se déroulant aux États-Unis et au Canada et couvrant une période de 15 ans (1981 à 1996), que Santé Canada considère comme une étude pivot. Cette étude a été menée dans le cadre du programme d'autorisation de mise en marché d'un nouveau médicament ou d'un médicament expérimental de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis (FDA IND/NDA), et des protocoles thérapeutiques prospectifs autorisés par la FDA sont mis en place pour prévenir l'hyperammonémie chez les patients présentant une anomalie du cycle de l'urée et sont modifiés au fur et à mesure que de nouveaux médicaments sont offerts. Les patients, traités par le PBNa, recrutés dans la période de 1985 à 1994 forment la cohorte 1; elle compte 162 patients dont 148 se prêtent à l'évaluation. Une seconde cohorte comprend des patients sélectionnés dans la période de 1985 à 1996 (cohorte 2), ce qui a prolongé l'étude; elle comprend 208 patients dont 183 se prêtent à l'évaluation. De 1985 à 1987, les patients sont traités par le PBNa à la dose de 250 mg/kg par jour en compagnie du benzoate de sodium à la dose de 250 mg/kg par jour. À compter de 1987, les patients ont été traités par le seul PBNa à raison de 450 à 600 mg/kg par jour. Les patients choisis présentent un déficit d'activité de l'OTC pour 67 % d'entre eux, de l'ASS pour 21 % et de la CPSI pour 12 %. Du lot des patients, 39 % sont traités avec succès pour un épisode hyperammonémique dans la période néonatale (traitement de secours néonatal), 8 % sont soumis au traitement depuis la naissance (traitement prospectif), 16 % traversent un épisode hyperammonémique après l'âge de 28 jours (apparition tardive), et 37 % sont des filles ou des femmes accusant un déficit d'activité de l'OTC qui ont été recrutées plus vieilles (filles OTC). Environ 55 % des patients sont âgés de moins de 12 ans au moment de la dernière consultation du chercheur et 15 % comptent au minimum 5 ans de traitement par le PBNa. L'étude présente de l'information sur la mortalité, l'incidence d'épisodes d'hyperammonémie, le développement cognitif, des caractéristiques anthropométriques et les taux plasmatiques d'ammoniac et de glutamine.

Plusieurs aspects de l'étude FDA IND/NDA en limitent la portée, notamment l'absence de groupe comparateur, l'utilisation de régimes thérapeutiques qui ne sont plus en usage dans la pratique clinique, l'absence de paramètres ou résultats d'intérêt déterminés au préalable, l'absence de méthodes de collecte de données normalisées et le compte rendu lacunaire. De plus, dans bien des cas, les patients ont subi un traitement avant l'admission à l'étude. La dose de PBNa prévue dans les premiers protocoles thérapeutiques est inférieure à la dose recommandée par Santé Canada, et ces premiers protocoles prévoient également l'utilisation de benzoate de sodium qui n'est pas utilisé en pratique clinique au Canada à l'heure actuelle. La présentation de l'information, notamment de caractéristiques initiales comme l'âge, l'observance thérapeutique et la durée du suivi, laisse à désirer ce qui complique l'interprétation des résultats. L'étude évalue une préparation de PBNa non enrobée, alors que c'est la préparation enrobée qui fait l'objet de l'évaluation ici.

Efficacité

Dans la cohorte 1, 61 patients sont traités par le PBNa seul sans traitement d'entretien antérieur. De ce groupe, 4 des 16 nouveau-nés (25 %) ayant survécu à l'épisode néonatal décèdent dans les 15 mois suivants; 4 des 6 patients traités de manière prospective depuis la naissance cessent le traitement dans les 2,5 premières années de vie; 3 des 13 patients ayant présenté la forme tardive cessent le traitement

à un certain moment; 3 des 26 filles OTC abandonnent le traitement et aucune ne meurt. Dans la cohorte 2, 82 patients sont traités par le PBNa seul; 18 de ces patients décèdent durant un épisode d'hyperammoniémie, dont 15 ayant subi le traitement de secours néonatal. Selon le clinicien expert, des patients cessent le traitement pour un certain nombre de raisons, par exemple lorsque les symptômes sont d'intensité légère, lorsqu'ils ne peuvent tolérer le médicament, lorsqu'ils passent à un autre traitement ou s'ils n'en ont plus les moyens. L'étude rapporte que des enfants sont morts après que leurs parents ont décidé d'interrompre le traitement, de sorte qu'il est difficile d'interpréter les résultats sur la mortalité. Toutefois, des données historiques donnent à penser que le taux de mortalité des enfants ayant survécu à un épisode néonatal grâce au traitement de secours qui, par la suite, ne sont pas soumis à une thérapie d'élimination de l'azote, est beaucoup plus élevé que le taux de 25 % dont il est question dans cette étude¹.

Du lot des 148 patients de la cohorte 1 qui se prêtent à l'évaluation, 34 (23 %) ne connaissent pas d'épisodes d'hyperammoniémie nécessitant une hospitalisation au cours de leur suivi (allant jusqu'à 9 ans) et 114 (77 %) traversent au moins un épisode conduisant à l'hospitalisation. Chez les 183 patients de la cohorte 2 qui se prêtent à l'évaluation, 51 (28 %) ne connaissent pas d'épisodes d'hyperammoniémie nécessitant une hospitalisation au cours de leur suivi et 132 (72 %) traversent au moins un épisode conduisant à l'hospitalisation. Les écrits publiés sur le sujet sont muets quant à une définition normalisée de l'hyperammoniémie, d'où l'incertitude à propos de la possibilité de généraliser les résultats. L'épisode peut être déclenché par une infection ou l'alimentation et comme l'étude est imprécise quant aux déclencheurs et que les participants n'ont pas tous le même régime alimentaire, l'interprétation des résultats est difficile. Cependant, il semble que des épisodes d'hyperammoniémie surviennent même si les patients sont traités.

Dans cette étude, la présentation des résultats sur le développement cognitif est problématique parce que ce développement est évalué à l'aide de différentes échelles de quotients intellectuels et que seuls certains patients sont évalués à plus d'une reprise. En outre, les enfants dont le développement est normal selon toute apparence sont évalués moins fréquemment que les enfants qui présentent des signes d'un retard du développement. Les résultats indiquent que la majorité des patients évalués accusent un trouble cognitif et ce trouble cognitif est le plus marqué chez les enfants traités dans la période néonatale. Ainsi, l'étude abonde dans le même sens que des études observationnelles antérieures constatant que les enfants chez qui la maladie est apparue dans la période néonatale sont les plus susceptibles de présenter une déficience intellectuelle, quoique les enfants atteints de la forme tardive ne soient pas à l'abri d'un trouble neurocognitif et comportemental².

À leur arrivée dans l'étude, les patients sont de taille et de poids inférieurs à la moyenne, les nouveaux-nés traités dans la période néonatale étant ceux qui s'éloignent le plus de la normale. Les écarts réduits du poids et de la taille en fonction de l'âge demeurent relativement stables au cours de l'étude qui ne fait pas mention de la taille et du poids comme tels. Le clinicien expert précise que certains patients auront une croissance normale, alors que d'autres non, et que cette différence est due au régime alimentaire. En l'absence d'information sur la taille et le poids de chacun des patients ou de données sur la gamme de tailles et de poids, il est difficile de déterminer l'évolution exacte de la croissance dans la population étudiée.

L'étude surveille le taux plasmatique d'ammoniac de 85 patients lorsqu'ils sont dans un état stable (c.-à-d., pas lors d'épisodes d'hyperammoniémie). Il ressort de l'examen de 281 mesures que le taux de 45 patients (53 %) dépasse la limite supérieure de l'écart normal à au moins une reprise et que 6 % des mesures correspondent à plus du double de la limite supérieure de l'écart normal. L'étude présente le

taux plasmatique de glutamine de sous-groupes formés selon le diagnostic, le moment d'apparition du trouble et l'âge. L'écart normal va de 337 à 673 $\mu\text{mol/l}$. Le taux moyen de glutamine est plus bas chez les patients les plus jeunes : ceux ayant subi le traitement de secours néonatal et ceux traités prospectivement depuis la naissance ($677 \pm 343 \mu\text{mol/l}$), et chez les garçons de moins de 18 ans présentant la forme OTC tardive ($700 \pm 331 \mu\text{mol/l}$) que chez les patients de plus de 18 ans ($> 1\,000 \mu\text{mol/l}$). Comme ni le moment ni la méthode de prélèvement ne sont précisés, il est difficile de tirer une conclusion d'après les taux plasmatiques d'ammoniac et de glutamine de patients dont l'état est stable.

L'étude de la FDA (IND/NDA) aux États-Unis examine la préparation de PBNa au gout non camouflé (Buphenyl), alors que la préparation de PBNa d'intérêt ici est celle au gout camouflé. Le fabricant a mené une étude pharmacocinétique pour démontrer la bioéquivalence des deux préparations; il constate qu'elles sont bioéquivalentes sur les plans de la vitesse et de l'étendue de l'absorption du phénylbutyrate.

Effets néfastes

Dans l'ensemble, 102 patients (56 %) ont subi un incident indésirable à tout le moins. Les données sur l'innocuité proviennent des comptes rendus des chercheurs et elles s'en tiennent à ce qu'ont rapporté spontanément les participants. L'étude ne fait pas appel à des questionnaires ou à des journaux. Pour nombre de patients, il aurait été difficile de discerner des incidents indésirables en raison de leur état. Les patients s'étant retirés de l'étude sont au nombre de 13 (7 %), et ils l'ont fait soit en raison d'une piètre observance thérapeutique ou à la demande d'un parent au motif de mauvaise tolérabilité ou acceptabilité du médicament. Les effets indésirables à l'origine de l'abandon sont les nausées, les vomissements, la céphalée, le gout désagréable, des changements de comportement, des étourdissements ou des problèmes d'équilibre.

L'on rapporte un total de 248 incidents indésirables chez 102 patients. Du lot des incidents indésirables, 90 (36 %) ont trait au système nerveux central, dont l'hyperactivité, un trouble du langage, des crises épileptiques et une déficience intellectuelle. Bien que l'on ne sache pas précisément si ces incidents sont dus à la maladie plutôt qu'au médicament, le taux plasmatique élevé de phénylacétate, principal métabolite du PBNa, serait associé à des incidents neurologiques indésirables réversibles chez des patients atteints de cancer à qui l'on a administré du phénylacétate par perfusion intraveineuse³. Toutefois, le taux de phénylacétate demeure relativement bas après l'administration de PBNa.

Dans une proportion de 23 %, les filles en âge d'avoir leurs règles présentent de l'aménorrhée, mais l'on ne sait pas si l'usage d'un contraceptif peut y être pour quelque chose. Ils sont 4 % à voir leur appétit diminuer, 3 % à noter une odeur corporelle et 3 % à souligner le mauvais gout du médicament ou à faire état d'une aversion pour lui. Le clinicien expert estime que cette proportion est beaucoup moindre que ce à quoi l'on pourrait s'attendre étant donné que le PBNa non enrobé est réputé pour son gout salé et amer et qu'il provoque des réactions d'aversion chez la majorité des patients⁴. Dans leurs observations, les patients soulignent l'immense écueil que représente la tolérabilité de la préparation de PBNa non enrobée pour cause de mauvais gout, aspect qui influe sur l'observance thérapeutique. Un programme français a accordé l'accès à une préparation au gout masqué (Pheburane) à des patients (N = 25) atteints d'un trouble du cycle de l'urée qui ne tolèrent pas la préparation de phénylbutyrate de sodium non enrobés (Ammonaps); les patients évaluent que Pheburane a une meilleure « acceptabilité » qu'Ammonaps⁵.

Conclusion

La présente revue systématique s'attarde à un essai clinique de phase 3, en mode ouvert, comportant un seul groupe d'intervention, se déroulant aux États-Unis et au Canada et couvrant une période de 15 ans (1981 à 1996), que Santé Canada considère comme une étude pivot. L'étude de la FDA (IND/NDA) aux États-Unis a recruté des personnes atteintes d'un trouble du cycle de l'urée relevant d'un déficit d'activité de la CPSI, de l'OTC ou de l'ASS; le traitement se compose de PBNa à raison de 250 mg/kg/jour et de benzoate de sodium à la dose de 250 mg/kg/jour dans la période de 1985 à 1987 et de PBNa à la dose allant de 450 à 600 mg/kg/jour après 1987. Dans la période de 1985 à 1994, 148 participants se prêtent à l'évaluation, et ils sont 183 dans la période de 1985 à 1996. Les résultats sont difficiles à interpréter en raison de l'absence de groupe comparateur, d'un plan d'étude qui manque de rigueur, du fait que ni la méthodologie ni les objectifs ne sont déterminés au préalable, de l'utilisation de régimes thérapeutiques et de doses qui ne sont plus en usage dans la pratique clinique au Canada, du compte rendu lacunaire notamment en ce qui concerne l'observance thérapeutique, la durée du suivi et l'âge des patients. Lorsque l'on compare les résultats de l'étude à des données historiques sur des patients qui n'ont pas bénéficié de traitement d'entretien, provenant d'autres études, l'on constate que le taux de mortalité de nouveau-nés ayant subi le traitement de secours puis le traitement d'entretien est plus bas que chez les témoins historiques non traités, quoique la mortalité chez les patients présentant la forme tardive de la maladie soit du même ordre. Les résultats indiquent également que la majorité des patients soumis au traitement d'entretien connaissent néanmoins des épisodes d'hyperammoniémie, même si leur taux d'ammoniac diminue, et que presque tous les patients évalués accusent une déficience cognitive qui s'aggrave avec le temps.

Rien ne dit avec certitude que les incidents indésirables touchant le système nerveux central sont dus à la maladie ou au phénylacétate, métabolite actif du PBNa. Peu de patients mentionnent détester le goût du médicament, ce qui est inattendu, en raison du goût amer et salé du PBNa non enrobé. L'étude de la FDA (IND/NDA) aux États-Unis examine la préparation de PBNa non enrobée, alors que c'est la préparation enrobée qui fait l'objet de l'évaluation ici. Le fabricant a mené une étude pharmacocinétique pour démontrer la bioéquivalence des deux préparations. Dans une étude d'un sous-groupe de patients incapables de tolérer la préparation de PBNa non enrobée (Ammonaps) et qui ont pu obtenir la préparation de PBNa enrobée (Pheburane), ces patients jugent que Pheburane est plus acceptable qu'Ammonaps.