



## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Septembre 2017

<b>Médicament</b>	dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan)
<b>Indication</b>	En association avec un régime pauvre en phénylalanine (PHE) pour réduire la concentration sanguine de PHE chez le patient présentant une hyperphénylalaninémie (HPA) causée par une phénylcétonurie (PCU) sensible à la tétrahydrobioptérine (BH4).
<b>Demande d'inscription</b>	<p>Financement continu de la saproptérine (Kuvan) pour les personnes atteintes de PCU, non enceintes ou planifiant une grossesse, qui ont manifesté une réponse au médicament lors d'une période d'essai de six mois et qui satisfont TOUS les critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. fidélité au régime alimentaire ou aux préparations pauvres en protéines et au traitement par la saproptérine <b>ET</b></li><li>2. atteinte d'un des objectifs que voici :<ol style="list-style-type: none"><li>a. concentration sanguine normale et soutenue de PHE (supérieure à 120 µmol/l et inférieure à 360 µmol/l) (à tout le moins deux mesures à un mois d'intervalle) <b>OU</b></li><li>b. réduction soutenue minimale de 30 % de la concentration sanguine de PHE (à tout le moins deux mesures à un mois d'intervalle) par rapport au taux initial si ce taux est inférieur à 1 200 µmol/l <b>OU</b></li><li>c. réduction soutenue minimale de 50 % de la concentration sanguine de PHE (à tout le moins deux mesures à un mois d'intervalle) par rapport au taux initial si ce taux est supérieur à 1 200 µmol/l <b>ET</b></li></ol></li><li>3. augmentation de la tolérance aux protéines alimentaires conformément aux objectifs établis d'un commun accord par le clinicien et le patient <b>OU</b></li><li>4. amélioration d'importance clinique pour l'âge sous les aspects que voici<ol style="list-style-type: none"><li>a. fonction ou déficience neurocomportementale ou neurocognitive le cas échéant selon l'évaluation de pairs à l'aide d'instruments validés <b>OU</b></li><li>b. la qualité de vie selon l'évaluation de pairs à l'aide d'instruments validés <b>ET</b></li></ol></li><li>5. la prise en charge relève d'un médecin spécialiste des maladies métaboliques/biochimiques.</li></ol>
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimés à 100 mg destinés à l'administration par la voie orale
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 30 avril 2010
<b>Fabricant</b>	BioMarin Pharmaceutical Canada

## **SOMMAIRE DU PCEM SUR KUVAN**

---

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](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## **SOMMAIRE**

### **Introduction**

Le déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH), appelé communément phénylcétonurie (PCU), est une maladie enzymatique génétique héréditaire à transmission autosomique récessive causée par des mutations du gène codant pour la PAH, l'enzyme qui transforme la phénylalanine en tyrosine<sup>1,2</sup>. Si elle n'était pas traitée, la maladie provoquerait une accumulation de PHE toxique pour le cerveau, susceptible d'entraîner de graves troubles neurocognitifs, neuropsychiatriques et du développement. La PCU touche un nourrisson sur 12 000 à 15 000 en Amérique du Nord, ce qui représente environ 300 nouveaux cas par an<sup>3</sup>. Le régime alimentaire à faible teneur en PHE constitue le principal traitement de la PCU; toutefois, le régime strict est difficile à suivre pour des motifs économiques et sociaux, et plusieurs y sont infidèles, notamment les adolescents et les jeunes adultes<sup>4</sup>. La maladie a d'énormes répercussions sur le patient et sa famille, et un impact considérable sur la qualité de vie du malade. Les patients espèrent que la saproptérine (SAP) permettra d'abaisser le taux de PHE et d'augmenter la tolérance à la PHE alimentaire de sorte qu'ils pourront varier leur régime et se sentir moins isolés de leurs pairs.

Kuvan (dichlorhydrate de saproptérine) est une préparation synthétique de tétrahydrobioptérine (BH4), cofacteur de l'enzyme PAH qui hydroxyle la PHE par une réaction d'oxydation pour produire la tyrosine<sup>5</sup>. Chez le patient atteint de PCU qui répond au traitement, la BH4 peut augmenter l'activité résiduelle de l'enzyme PAH, améliorer le métabolisme oxydatif de la PHE et diminuer le taux sanguin de PHE<sup>5</sup>. Kuvan est offert en comprimés de 100 mg destinés à la voie orale; la dose initiale recommandée est de 10 mg/kg par jour<sup>5</sup>. On évalue la réponse au traitement d'après la réduction de la concentration sanguine de PHE sous l'effet de la SAP à raison de 20 mg/kg par jour durant une période pouvant aller jusqu'à quatre semaines<sup>5</sup>. Beaucoup s'entendent pour dire que la baisse de 30 % du taux de référence moyen correspond à la réponse thérapeutique<sup>1</sup>. Une fois qu'il est établi que le patient répond au traitement par la SAP, la dose peut être adaptée dans la fourchette de 5 à 20 mg/kg par jour<sup>5</sup>.

### **Historique de l'évaluation du médicament**

En janvier 2011, le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) a recommandé de ne pas inscrire Kuvan sur la liste des médicaments assurés<sup>6</sup>. Le principal motif de cette recommandation tenait à l'impossibilité de cerner le groupe de patients pour qui la SAP serait nettement bénéfique dans une optique de rentabilité en raison de l'insuffisance de l'information sur les patients traités par le médicament. La recommandation finale du CCCEM faisait suite à l'évaluation de Kuvan en novembre 2010 et au réexamen du médicament en janvier 2011<sup>6</sup>. Les régimes d'assurance médicaments adhérant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) ont présenté une demande d'avis au sujet de ce médicament en octobre 2011, et la recommandation est restée telle quelle<sup>7</sup>.

Le présent sommaire rend compte de la revue systématique actualisée qui évalue les effets bénéfiques et les effets néfastes de la SAP à une dose allant de 5 à 20 mg/kg par jour, combinée à un régime alimentaire pauvre en PHE, dans la réduction de la concentration sanguine de PHE chez le patient présentant une HPA due à une PCU sensible à la BH4.

Indication à l'étude
En association à un régime alimentaire à faible teneur en PHE pour réduire la concentration sanguine de PHE chez le patient présentant une hyperphénylalaninémie (HPA) causée par une PCU sensible à la BH4.
Critères de remboursement demandés par le promoteur
Financement continu de la saproptérine (Kuvan) pour les personnes atteintes de PCU, non enceintes ou planifiant une grossesse, qui ont manifesté une réponse au médicament lors d'une période d'essai de six mois et qui satisfont TOUS les critères que voici :
1. fidélité au régime alimentaire ou aux préparations pauvres en protéines et au traitement par la saproptérine
ET
2. atteinte d'un des objectifs que voici :
a. concentration sanguine normale et soutenue de PHE (supérieure à 120 µmol/l et inférieure à 360 µmol/l) (à tout le moins deux mesures à un mois d'intervalle) OU
b. réduction soutenue minimale de 30 % de la concentration sanguine de PHE (à tout le moins deux mesures à un mois d'intervalle) par rapport au taux initial si ce taux est inférieur à 1 200 µmol/l OU
c. réduction soutenue minimale de 50 % de la concentration sanguine de PHE (à tout le moins deux mesures à un mois d'intervalle) par rapport au taux initial si ce taux est supérieur à 1 200 µmol/l ET
3. augmentation de la tolérance aux protéines alimentaires conformément aux objectifs établis d'un commun accord par le clinicien et le patient OU
4. amélioration d'importance clinique pour l'âge sous les aspects que voici
a. fonction ou déficience neurocomportementale ou neurocognitive le cas échéant selon l'évaluation de pairs à l'aide d'instruments validés OU
b. la qualité de vie selon l'évaluation de pairs à l'aide d'instruments validés ET
5. la prise en charge relève d'un médecin spécialiste des maladies métaboliques/biochimiques.

## Résultats et interprétation

### Effacité et innocuité cliniques

#### Études retenues

Deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de phase 3b satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique. L'étude PKU-016 (N = 206) est un essai clinique à double insu, comparatif avec placebo, en groupes parallèles dont les participants sont des personnes de plus de huit ans atteintes de PCU devant se plier à un régime à faible teneur en PHE. L'étude comporte deux périodes de traitement de 13 semaines : une période de traitement à répartition aléatoire et à double insu comparant la SAP à raison de 20 mg/kg par jour et le placebo (les deux combinés à un régime pauvre en PHE) et une période de traitement en mode ouvert où les patients répartis de manière aléatoire dans le groupe du placebo à la première période de traitement passent à la SAP tout en poursuivant le régime alimentaire à faible teneur en PHE. L'étude SPARK (n = 56) est un essai clinique en mode ouvert, à groupes parallèles dont les participants sont des enfants de moins de quatre ans atteints de PCU qui doivent se plier à un régime alimentaire pauvre en PHE et dont la concentration sanguine de PHE est dans l'écart souhaité (120 à 360 µmol/l). Elle compare la SAP, à raison de 10 mg/kg par jour, combinée avec un régime alimentaire à faible teneur en PHE au seul régime alimentaire pauvre en PHE pendant 26 semaines. Les deux principaux résultats d'intérêt de l'étude PKU-016 sont la variation du score total à l'échelle Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS) ou au questionnaire d'autoévaluation Adult ADHD (ASRS) dans la période allant du début de l'étude à la semaine 13 chez les participants présentant des symptômes du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) qui répondent au traitement et la proportion de patients dont le score à l'échelle Clinical Global Impression–Improvement (CGI-I) est de 1 (très grande amélioration) ou de 2 (grande amélioration) la

semaine 13 parmi les participants qui répondent au traitement, qu'ils aient des symptômes de TDAH ou pas. Le principal résultat d'intérêt dans l'étude SPARK est l'évolution de la tolérance à la PHE alimentaire dans la période allant du début de l'étude à la semaine 26. Les principaux aspects de ces essais cliniques qui en limitent la portée sont l'absence d'un placebo apparié dans l'étude SPARK, l'effectif de petite taille et la relative brièveté des études, le fait que les paramètres mesurés ne sont pas validés ou que l'écart minimal d'importance clinique n'est pas établi dans la PCU, l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons dans les analyses statistiques et la grande ampleur de l'effet placebo dans les deux essais cliniques.

### **Effacité**

Les paramètres d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité, déterminés dans le protocole de la revue systématique, sont la qualité de vie, l'utilisation de ressources en soins de santé, la variation de la concentration sanguine de PHE, les effets neurophysiologiques et neurocognitifs, la croissance, l'état nutritionnel, la proportion de patients qui répondent au traitement et la variation de la tolérance à la PHE. À noter que les essais cliniques dont il est question ici ne se penchent pas sur la qualité de vie, l'utilisation de ressources en soins de santé ou l'état nutritionnel.

Chez les patients de l'étude PKU-016 qui répondent au traitement, la concentration sanguine moyenne de PHE (écart type [ÉT]) au début de l'étude est de 680,2  $\mu\text{mol/l}$  (435,44) dans le groupe de la SAP + régime et de 789,5  $\mu\text{mol/l}$  (464,97) dans le groupe du placebo + régime. On observe la semaine 13 une diminution d'environ 30 % de la concentration sanguine de PHE par rapport au taux initial dans le groupe de la SAP + régime, alors que la concentration sanguine de PHE demeure inchangée chez la plupart des patients du groupe du placebo + régime. Passée la semaine 13, la concentration sanguine de PHE demeure relativement stable dans le groupe de la SAP + régime, mais diminue dans le groupe du placebo + régime, car ces patients passent à la phase en mode ouvert où ils reçoivent la SAP tout en poursuivant le régime alimentaire. La semaine 26, la concentration sanguine moyenne de PHE est semblable dans les deux groupes, mais elle dépasse la limite supérieure de l'écart souhaité (360  $\mu\text{mol/l}$ ) tel que le recommande l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)<sup>1</sup>. L'étude PKU-016 ne procède pas à des comparaisons statistiques des groupes sur le plan de la concentration sanguine de PHE. L'étude SPARK a exigé des participants que leur taux sanguin de PHE se situe dans l'écart souhaité (120 à 360  $\mu\text{mol/l}$ ) à l'arrivée. Le taux sanguin moyen de PHE (ÉT) est de [REDACTED] ([REDACTED])  $\mu\text{mol/l}$  dans le groupe de la SAP + régime et de [REDACTED] ([REDACTED])  $\mu\text{mol/l}$  dans le groupe du régime seulement. Le taux de PHE demeure relativement constant dans les deux groupes tout au long de l'étude. La variation moyenne (erreur type [ET]) la semaine 26 est de -10,1  $\mu\text{mol/l}$  ([REDACTED] ([REDACTED])) dans le groupe de la SAP + régime alimentaire et de 23,1  $\mu\text{mol/l}$  ([REDACTED]) dans le groupe du régime alimentaire seulement et la différence n'est pas statistiquement significative. Selon ces constatations, le régime alimentaire à lui seul permettrait de maintenir le taux sanguin de PHE dans l'écart souhaité.

La proportion de patients qui répondent au traitement n'est pas un paramètre d'intérêt dans les études PKU-016 et SPARK; cependant, dans l'étude PKU-016, les patients qui voient leur concentration sanguine initiale de PHE diminuer de 20 % par suite du traitement par la SAP à raison de 20 mg/kg par jour pendant une période allant jusqu'à un mois sont considérés comme étant les personnes qui répondent au traitement. Des 206 patients de cette étude répartis de manière aléatoire, 118 (57,3 %) répondent au traitement. On ne sait pas combien d'autres patients auraient pu être considérés comme manifestant une réponse s'ils avaient été traités par la SAP plus longtemps; néanmoins, quatre semaines de traitement sont jugées suffisantes en général pour déterminer la réponse à la SAP<sup>1</sup>. Dans l'étude SPARK, tous les patients admis à l'étude devaient être sensibles à la BH4.

Bien que la concentration sanguine moyenne de PHE baisse dans tous les groupes d'intervention des deux essais cliniques, l'importance clinique de la réduction est incertaine. Dans l'étude PKU-016, la réduction du taux sanguin de PHE, chez les patients répartis de manière aléatoire dans le groupe de la SAP + régime et chez les patients qui passent à la SAP + régime à la phase en mode ouvert, est d'environ 30 %. Il est difficile d'évaluer l'importance clinique de cette baisse, car l'écart minimal d'importance clinique pour ce qui est du taux sanguin de PHE (réponse thérapeutique) est inconnu et la réduction en pourcentage de la concentration sanguine de PHE qui détermine la réponse thérapeutique (soit 20 % ou 30 %) est arbitraire, comme le confirme le clinicien expert consulté pour les besoins de la revue systématique. Les lignes directrices de l'ACMG précisent que c'est le clinicien qui détermine ce qu'est la réduction importante ou bénéfique de la concentration sanguine de PHE pour chacun de ses patients; pour beaucoup, la réduction de 30 % correspond à la réponse thérapeutique recherchée, quoique des centres estiment que la réduction de 20 % est un indicateur de la réponse<sup>1</sup>. Dans les deux essais cliniques, le régime alimentaire demeure le même; par conséquent, rien n'indique que l'adjonction de la SAP au régime alimentaire permet d'assouplir celui-ci. L'écart de taux sanguins moyens souhaités (120 à 360 µmol/l) ne fait pas l'unanimité, certains proposent que la limite supérieure soit abaissée en deçà de 360 µmol/l chez l'enfant de moins de 12 ans et qu'elle passe à 600 µmol/l pour les personnes de 12 ans ou plus<sup>8</sup>. Cependant, tous s'entendent pour dire apparemment que la PHE à un taux sanguin inférieur à 360 µmol/l n'est pas toxique pour le cerveau, et le clinicien expert précise que le but du traitement en Amérique du Nord consiste à maintenir ce taux en deçà de 360 µmol/l, même si des spécialistes du diagnostic et du traitement de la PCU en Ontario proposent, dans leurs critères de remboursement, que la limite supérieure de l'écart des taux chez les patients de 16 ans ou plus soit de 600 µmol/l.

La tolérance à la PHE alimentaire constitue le principal résultat d'intérêt de l'étude SPARK; cette tolérance s'entend de la quantité de PHE alimentaire prescrite (mg/kg par jour) tolérée alors que la concentration sanguine moyenne de PHE demeure dans l'écart souhaité de 120 à 360 µmol/l. Au début de l'étude, la tolérance moyenne à la PHE (ET) est de 35,5 mg/kg par jour (3,8) dans le groupe de la SAP + régime et de 42,8 mg/kg par jour (4,1) dans le groupe du régime seulement. Dans le groupe de la SAP + régime alimentaire, la tolérance à la PHE est en augmentation constante tout au long de l'essai clinique, tandis que ce n'est pas le cas dans le groupe du régime alimentaire seul. La semaine 26, la tolérance moyenne (ET) est de 80,6 mg/kg par jour (4,2) dans le groupe de la SAP + régime alimentaire et de 50,1 mg/kg par jour (4,3) dans le groupe du régime alimentaire seul. La différence entre les groupes cette semaine-là (30,5 [intervalle de confiance (IC) à 95 % de 18,7 à 42,3]) est statistiquement significative. Il convient de se rappeler que l'étude SPARK ne compte que des enfants de quatre ans ou moins dont la concentration sanguine de PHE se situe déjà dans l'écart de 120 à 360 µmol/l grâce au régime alimentaire seul. Il y a fort à parier que l'observance du régime est très bonne dans ce groupe de patients sous les soins de parents et de dispensateurs de soins. Il serait utile de savoir si la SAP augmente la tolérance à la PHE chez des patients dont le taux sanguin n'est pas bien maîtrisé par le seul régime alimentaire. Même si, dans l'étude SPARK, il y a une augmentation statistiquement significative de la tolérance à la PHE alimentaire dans le groupe traité par la saproptérine + régime alimentaire comparativement au groupe soumis au seul régime alimentaire, cette augmentation n'est pas liée à une amélioration de la qualité de vie ni à l'assouplissement du régime alimentaire. De plus, les études à long terme résumées à l'annexe 6 du rapport d'examen clinique, transmises par le fabricant à titre de nouvelle information, n'offrent pas de preuves selon lesquelles la tolérance accrue à la PHE permet d'assouplir le régime alimentaire ou améliore la qualité de vie.

L'étude PKU-016 examine les effets de la SAP sur les plans neuropsychiatrique et neurocognitif à l'aide de divers instruments, alors que l'étude SPARK s'en tient à l'effet du traitement sur le développement neuromoteur. L'étude PKU-016 a pour principal objectif d'évaluer l'effet de la SAP sur les symptômes de TDAH chez les participants présentant de tels symptômes qui répondent au traitement (c.-à-d. n = 19 patients de chacun des groupes). Elle évalue donc l'évolution des symptômes du début à la semaine 13 en fonction du score total ADHD-RS/ASRS et des scores aux sous-échelles de l'inattention et de l'hyperactivité-impulsivité; plus le score est haut, plus les symptômes de TDAH sont prononcés. Dans les deux groupes d'intervention, le score total moyen ADHD-RS/ASRS (ET) diminue (c.-à-d. -9,1 [2,2] dans le groupe de la SAP + régime et -4,9 [2,0] dans le groupe du placebo + régime), illustrant une atténuation des symptômes, quoique l'écart minimal d'importance clinique à ce propos soit inconnu. Dans chacun des groupes, la variation des scores dans la période à l'étude est statistiquement significative, mais la différence entre les groupes d'intervention ne l'est pas, ni la semaine 13 ni la semaine 26. Du point de vue de la sous-échelle de l'inattention de l'instrument ADHD-RS/ASRS, le score moyen (ET) à la sous-échelle diminue dans la période allant du début à la semaine 13 (c.-à-d. -5,9 [1,4] dans le groupe de la SAP + régime et -2,5 [1,3] dans le groupe du placebo + régime). Dans chacun des groupes, la variation des scores dans la période à l'étude est statistiquement significative et la différence entre les groupes d'intervention l'est également, mais elle ne l'est plus la semaine 26. Quant à la sous-échelle de l'hyperactivité-impulsivité de l'instrument ADHD-RS/ASRS, le score moyen (ET) diminue dans la période allant du début à la semaine 13 (c.-à-d. -3,3 [1,1] dans le groupe de la SAP + régime et -2,3 [1,0] dans le groupe du placebo + régime). Toutefois, la variation des scores dans la période à l'étude n'est statistiquement significative que dans le groupe de la SAP + régime, pas dans l'autre. La différence entre les groupes d'intervention n'est pas statistiquement significative ni la semaine 13 ni la semaine 26. Les résultats sont difficiles à interpréter alors que l'on note en général une atténuation des symptômes du TDAH dans tous les groupes d'intervention, sans qu'il y ait de différences entre les groupes, sauf en ce qui a trait à la sous-échelle de l'inattention. En outre, l'interprétation se complique du fait que l'écart minimal d'importance clinique avec cet instrument n'a pas été déterminé chez les patients atteints de PCU et qu'un facteur de correction a été appliqué au score ASRS, ce qui ne s'est jamais fait pour ce qui est de la PCU ou d'autres maladies<sup>9</sup>. Dans l'étude SPARK, la seule mesure de dysfonctionnement neurologique mentionnée est la proportion de patients classés soit normaux soit anormaux quant au développement neuromoteur dans quatre domaines : motricité fine, motricité globale, langage et personnel/social.

L'examen de paramètres d'intérêt secondaire dans l'étude PKU-016 offre aussi de l'information sur l'état neuropsychiatrique ou le développement des participants, à savoir les échelles Hamilton d'évaluation de la dépression et de l'anxiété (HAM-D et HAM-A) et Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), qui englobe les scores Global Executive Composite (GEC), Metacognition Index (MI) et Behavioral Regulation Index (BRI). La variation moyenne (ET) du score HAM-A dans la période allant du début à la semaine 13 chez les patients qui répondent au traitement est de -3,2 (■) dans le groupe de la SAP + régime et de -3,6 (■) dans le groupe du placebo + régime, une variation statistiquement significative dans les deux groupes. La baisse du score HAM-A ou du score HAM-D illustre l'atténuation des symptômes. Toutefois, la différence entre les groupes d'intervention n'est pas statistiquement significative ni la semaine 13 ni la semaine 26. La tendance est la même pour ce qui est du score HAM-D chez les personnes qui répondent au traitement. La variation moyenne (ET) du score HAM-D dans la période allant du début à la semaine 13 est de -2,1 (vvv) dans le groupe de la SAP + régime et de -2,5 (vvv) dans le groupe du placebo + régime, variation statistiquement

significative dans les deux cas. Cependant, la différence entre les groupes d'intervention n'est pas statistiquement significative ni la semaine 13 ni la semaine 26. Chez les patients de moins de 18 ans, l'instrument BRIEF-Parent est utilisé (rempli par les parents ou dispensateurs de soins), alors que chez ceux de plus de 18 ans, l'instrument utilisé est le BRIEF-A (rempli par le patient lui-même). Plus le score BRIEF ou les indices sont élevés, plus le comportement est fréquent. Pour chacune des évaluations BRIEF, les résultats sont présentés séparément pour les trois indices (GEC, MI et BRI). Pour ce qui est des résultats selon l'instrument BRIEF-Parent, la différence entre les groupes d'intervention la semaine 13 est statistiquement significative pour ce qui est de l'indice GEC ( $-4,1$  [IC à 95 % de  $-7,9$  à  $-0,3$ ];  $P = 0,034$ ) et de l'indice MI ( $-4,4$  [IC à 95 % de  $-8,5$  à  $-0,2$ ];  $P = 0,038$ ), mais elle ne l'est pas en ce qui a trait à l'indice BRI ( $-3,4$  [IC à 95 % de  $-6,8$  à  $0,0$ ];  $P = 0,053$ ). Pour ce qui est des résultats du BRIEF-A, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes quant aux trois indices. Lors de l'évaluation initiale de Kuvan par le PCEM de l'ACMTS, le CCCEM s'est dit préoccupé par le fait qu'aucun des essais cliniques examinés n'évalue le rendement neuropsychologique. Tandis que les résultats obtenus aux évaluations ADHD-RS/ASRS, HAM-D, HAM-A et BRIEF-Parent (indices GEC et MI) illustrent apparemment un effet bénéfique de la SAP du point de vue de divers paramètres neuropsychiatriques, les différences entre les groupes d'intervention ne sont pas statistiquement significatives pour la majorité. Ces constatations peuvent donner à penser que la SAP n'offre pas d'avantages ou de bénéfices supplémentaires pour ce qui est de l'état neuropsychiatrique par rapport au régime alimentaire à faible teneur en PHE ou qu'il est impossible d'observer des changements importants en raison de la brièveté de l'essai clinique (26 semaines).

L'autre principal paramètre d'intérêt de l'étude PKU-016 est la proportion de patients dont le score à l'échelle Clinical Global Impression–Improvement (CGI-I) est de 1 ou de 2 la semaine 13 parmi les participants qui répondent au traitement. Cette proportion de patients est de 26,3 % dans le groupe du placebo + régime et de 21,7 % dans le groupe de la SAP + régime, et la différence entre les groupes d'intervention n'est pas statistiquement significative. La semaine 26, cette proportion est de [REDACTED] % dans le groupe du placebo + régime (y compris les patients qui passent à la SAP dans la phase en mode ouvert), alors qu'elle est de [REDACTED] % dans le groupe de la SAP + régime, une différence favorable au groupe du placebo + régime. Quant au paramètre secondaire du CGI-S (plus le score est bas, plus il y a amélioration), la réduction moyenne (ET) du score dans la période allant du début à la semaine 13 est statistiquement significative dans les deux groupes d'intervention ( $-0,6$  [REDACTED] dans le groupe de la SAP + régime et  $-0,5$  [REDACTED] dans le groupe du placebo + régime;  $P < 0,001$  dans les deux cas), mais la différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative ni la semaine 13 ni la semaine 26.

Lors de l'évaluation initiale de Kuvan par le PCEM, le CCCEM a soulevé une autre préoccupation, à savoir l'absence d'information sur la croissance dans les essais cliniques examinés. L'étude SPARK se penche sur la différence entre les groupes d'intervention la semaine 26 sous l'angle de quatre aspects de la croissance mesurés selon l'écart type : la taille, le poids, l'indice de masse corporelle (IMC) et le périmètre crânien [REDACTED].

[REDACTED]. Ainsi, quoique les nouvelles preuves cliniques offrent de l'information sur la croissance, le fait qu'elles n'établissent pas de différence pourrait être dû à la brièveté de l'essai clinique (26 semaines) ou indiquer que la SAP n'influe pas sur la croissance dans ce groupe de patients.

### **Effets indésirables**

La plupart des patients ( $\geq 75$  %) des deux essais cliniques, quel que soit le groupe d'intervention, ont subi des incidents indésirables apparus au traitement; toutefois, la fréquence des incidents indésirables

est semblable dans tous les groupes, et la plupart de ces incidents sont d'intensité légère ou modérée. Les incidents indésirables les plus fréquents dans l'étude PKU-016 sont la céphalée, la rhinopharyngite et le vomissement, alors que les incidents les plus fréquents dans l'étude SPARK sont la pyrexie, la toux, une diminution du taux d'acides aminés et le vomissement. Aucun décès n'est survenu, les incidents indésirables graves sont rares et un seul patient a abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables (étude PKU-016). Les constats au sujet de l'innocuité dans les nouvelles preuves cliniques ne diffèrent pas de ceux dont il est question dans l'évaluation initiale du PCEM; cela confirme que la SAP est sûre et bien tolérée en général. Aucun autre problème quant à l'innocuité n'a été mis en évidence.

### Autres considérations

Les critères de remboursement de Kuvan en vertu du programme d'accès exceptionnel du Programme de médicaments de l'Ontario et les critères de remboursement proposés par des spécialistes de la PCU de l'Ontario figurent à.

### Conclusion

Deux essais cliniques comparatifs randomisés de phase 3b satisfont les critères de sélection déterminés pour les besoins de la revue systématique : les études PKU-016 et SPARK. Chez les participants considérés comme répondant au traitement (effet sur le taux de PHE), la SAP couplée à un régime alimentaire pauvre en PHE soit réduit (étude PKU-016), soit maintient (étude SPARK) la concentration sanguine de PHE dans l'écart souhaité. L'ampleur de la baisse du taux de PHE est du même ordre qu'il s'agisse de la SAP + régime, du placebo + régime ou du régime seulement. Dans l'étude SPARK, le régime à lui seul permet de maintenir la concentration sanguine de PHE dans la fourchette souhaitée de 120 à 360  $\mu\text{mol/l}$ , tandis que la SAP couplée au régime alimentaire est associée à une augmentation statistiquement significative de la tolérance à la PHE alimentaire comparativement au régime seul. Dans ni l'un ni l'autre des essais cliniques, la réduction du taux sanguin de PHE ou l'augmentation de la tolérance à la PHE alimentaire n'est associée à l'assouplissement du régime alimentaire ou à l'amélioration de la qualité de vie, deux aspects importants pour les patients. Dans l'étude PKU-016, la SAP couplée au régime alimentaire amène une amélioration de divers paramètres neuropsychiatriques ou neurocognitifs, notamment les symptômes de TDAH dans un sous-groupe de patients qui répondent au traitement, mais la différence entre les groupes d'intervention n'est pas statistiquement significative ou n'est pas constante. La grande ampleur de l'effet placebo, le fait que les paramètres mesurés ne sont pas validés ou que l'écart minimal d'importance clinique n'est pas établi dans la PCU viennent compliquer l'interprétation des résultats des essais cliniques. Les constats au sujet de l'innocuité et de la tolérabilité de la SAP ne diffèrent pas de ceux dont il est question dans l'évaluation initiale du PCEM; cela confirme que la SAP est sûre et bien tolérée en général. Somme toute, les nouvelles preuves cliniques ne dissipent pas, semble-t-il, l'incertitude cernée à l'évaluation initiale quant à savoir quel est le groupe de patients atteints de PCU pour qui le traitement par la SAP serait bénéfique, ce qui est considéré comme étant une réponse thérapeutique importante sur le plan clinique et si les variations du taux sanguin de PHE observées sont corrélées à des résultats cliniques importants.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	PKU-016		SPARK	
	SAP + régime N = 98	Placébo + régime N = 108	SAP + régime N = 27	Régime seul N = 29
Réponse selon taux PHE <sup>a</sup> , n (%)	61 (62)	57 (58)	s.o.	s.o.
Patients qui répondent + symptômes TDAH <sup>b</sup> , n (%)	19 (19)	19 (18)	s.o.	s.o.
<b>Score total ADHD-RS/ASRS<sup>b</sup></b>				
MMC initiale (IC à 95 %)			PI	PI
MMC semaine 13 (IC à 95 %)			PI	PI
Variation MMC (IC à 95 %)	-9,1 (-13,5 à -4,7)	-4,9 (-8,9 à -0,9)	PI	PI
Valeur P			PI	PI
Différence MMC avec placébo (IC à 95 %); valeur P	-4,2 (-8,9 à 0,6); 0,085		PI	
<b>Évaluation du fonctionnement globale (CGI-I)<sup>a</sup></b>				
Patients dont le score est 1 ou 2 <sup>c</sup> n (%)	13 (21,7)	15 (26,3)	PI	PI
Risque relatif (IC à 95 %)	0,87 (0,46 à 1,64)			
Valeur P	0,670			
<b>Score BRIEF-Parent chez les patients de moins de 18 ans qui répondent au traitement (taux PHE)</b>				
Variation MMC semaine 13 (IC à 95 %); valeur P :				
indice GEC	-4,1 (-7,9 à -0,3); 0,034		PI	PI
indice MI	-4,4 (-8,5 à -0,2); 0,038		PI	PI
indice BRI	-3,4 (-6,8 à 0,0); 0,053		PI	PI
<b>Score BRIEF-A chez les patients de 18 ans ou plus qui répondent au traitement (taux PHE)</b>				
Variation MMC semaine 13 (IC à 95 %); valeur P :				
indice GEC	-1,0 (-5,5 à 3,6); 0,661		PI	PI
indice MI	-0,5 (-5,3 à 4,2); 0,824		PI	PI
indice BRI	-1,7 (-5,8 à 2,3); 0,396		PI	PI
<b>Concentration sanguine moyenne de PHE<sup>a</sup> (µmol/l)</b>				
Moyenne initiale (ÉT)	680,2 (435,4)	789,5 (464,9)		
Moyenne (ÉT) semaine 13 ou 12 <sup>d</sup>				
Moyenne (ÉT) semaine 26				
Diff tr ajustée semaine 26 (IC à 95 %)	PI		-33,2 (-94,8 à 28,4)	
Valeur P	PI		0,290	
<b>Tolérance moyenne à la PHE alimentaire (mg/kg/jour)</b>				
Moyenne semaine 2 (IC à 95 %)	PI	PI		
Moyenne semaine 12 (IC à 95 %)	PI	PI		
Moyenne semaine 26 (IC à 95 %)	PI	PI	80,6 (72,3 à 88,8)	50,1 (41,6 à 58,6)
Diff tr ajustée semaine 26 (IC à 95 %)	PI		30,5 (18,7 à 42,3)	
Valeur P	PI		< 0,001	
<b>Effets néfastes</b>				
Décès, n (%)	0	0	0	0
Pts subissant ≥ 1 II, n (%)	79 (80,6)	81 (75,0)	27 (100,0)	27 (100,0)

	PKU-016		SPARK	
	SAP + régime N = 98	Placébo + régime N = 108	SAP + régime N = 27	Régime seul N = 29
Pts subissant $\geq$ 1 IIG, n (%)	0	3 (2,8)	3 (11,1)	1 (3,7)
ACEI, n (%)	1 (1,0)	0	0	0

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; ADHD-RS = Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale; ASRS = Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder Self-Report Scale; BRI = Behavioral Regulation Index; BRIEF = Behavior Rating Inventory of Executive Function; CGI-I = Clinical Global Impression–Improvement; DIFF = différence; ET = erreur type; ÉT = écart type; GEC = Global Executive Composite; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MI = Metacognition Index; MMC = moyenne par les moindres carrés; PHE = phénylalanine; PI = pas indiqué; PTS = patients; SAP = saproptérine; s.o. = sans objet; TDAH = trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité; tr = traitement.

<sup>a</sup>La réponse thérapeutique s'entend de la réduction de 20 % du taux sanguin initial de PHE en un mois de traitement par la SAP à raison de 20 mg/kg par jour; les patients qui présentent une telle réponse forment le groupe d'évaluation de l'efficacité selon le CGI-I et de calcul du taux moyen de PHE durant l'étude.

<sup>b</sup>Les patients qui répondent au traitement (réduction de 20 % du taux de PHE) et présentent des symptômes de TDAH au début de l'étude forment le groupe d'évaluation de l'efficacité du point de vue des instruments ADHD-RS/ASRS.

<sup>c</sup>Score de 1 au CGI-I = très grande amélioration et score de 2 = grande amélioration la semaine 13.

<sup>d</sup>Résultats la semaine 13 dans l'étude PKU-016 et la semaine 12 dans l'étude SPARK.

Sources : rapports d'étude clinique PKU-016<sup>10</sup> et SPARK<sup>11</sup>