



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

SAPROPTÉRINE

(Kuvan – Biomarin Pharmaceutical [Canada] Inc.)

Indication : phénylcétonurie

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que la saproptérine ne soit pas inscrite sur la liste des médicaments assurés.

Motif de la recommandation :

1. Il est impossible de cerner un groupe de patients pour qui la saproptérine serait nettement bénéfique dans une optique de rentabilité en raison de l'insuffisance de l'information sur les patients traités.

À souligner :

Bien que le Comité constate que des données probantes démontrent que la saproptérine diminue le taux sanguin de phénylalanine (PHE) chez des personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), la présentation ne renferme pas suffisamment d'information pour déterminer le groupe de patients pour qui le médicament serait bénéfique avec rentabilité. Le « Kuvan Starter Program » proposé n'est utile que pour cerner les « répondants », mais, dans les essais cliniques, rien ne permet de distinguer la réponse partielle de la réponse d'importance clinique. Il est nécessaire d'établir des règles d'instauration et d'arrêt du traitement en fonction d'un effet bénéfique important, de ne pas s'en tenir qu'au dépistage de la réponse. Il serait judicieux que le fabricant précise ces critères selon l'âge et la forme de PCU en collaboration avec les provinces, ainsi que les effets bénéfiques particuliers qui justifient le prix de son produit.

Contexte :

La saproptérine est une préparation synthétique de tétrahydrobioptérine (BH4), cofacteur de l'enzyme phénylalanine hydroxylase. Santé Canada l'a approuvée, en association avec un régime à faible teneur en phénylalanine (PHE), dans la réduction de la concentration sanguine de PHE chez les personnes atteintes d'hyperphénylalaninémie causée par une forme de phénylcétonurie sensible à la BH4. La dose initiale recommandée est de 10 mg/kg par jour. Une fois qu'il est établi que le patient répond au traitement, la dose peut être adaptée dans la fourchette de 5 mg à 20 mg/kg par jour. Le médicament est offert en comprimés de 100 mg.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Synthèse des constatations du Comité :

Le Comité a examiné l'information suivante colligée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Essais cliniques

L'étude méthodique couvre deux ECR à double insu regroupant des personnes atteintes de PCU sensible à la BH4 (PKU-003 et PKU-006). Dans les deux essais à double insu, les patients admissibles sont ceux dont la concentration de PHE a baissé de 30 % au moins à la mise à l'épreuve de la saproptérine durant huit jours.

Étude PKU-003

- Des enfants de plus de huit ans et des adultes au nombre de 485, infidèles au régime strict à faible teneur en PHE (56 % dont le taux de PHE de référence est supérieur à 900 $\mu\text{mol/L}$) sont traités par la saproptérine à raison de 10 mg/kg par jour durant huit jours avant le recrutement comme tel ; les 96 (20 %) personnes dont la concentration sanguine de PHE diminue dans une proportion minimale de 30 % sont jugées admissibles à l'étude. Le nombre de personnes dont le taux sanguin de PHE a baissé d'au moins 30 % varie selon la concentration sanguine initiale de PHE : 54 % des personnes dont la concentration était inférieure à 600 $\mu\text{mol/L}$, 18 % des personnes dont la concentration allait de 600 $\mu\text{mol/L}$ à 1 200 $\mu\text{mol/L}$ et 10 % des personnes dont le taux était supérieur à 1 200 $\mu\text{mol/L}$. Au bout du compte, 89 personnes sur les 96 admissibles ont participé à l'étude.
- L'étude est un ECR à double insu de six semaines comparant la saproptérine à raison de 10 mg/kg par jour et le placebo. Sur les 89 personnes réparties de façon aléatoire dans les groupes d'intervention, 87 (98 %) ont terminé l'étude.

Étude PKU-006

- L'étude PKU-006 est formée de deux phases et porte sur des enfants âgés de 4 à 12 ans atteints de PCU fidèles à un régime à faible teneur en PHE dont la concentration sanguine moyenne de PHE est d'au plus 480 $\mu\text{mol/L}$ et dont la tolérance à la PHE est inférieure ou égale à 1 000 mg par jour. Les enfants ayant manifesté une réponse à la mise à l'épreuve de la saproptérine à la dose de 20 mg/kg par jour durant huit jours (réponse définie comme étant une baisse minimale de 30 % du taux sanguin de PHE) et dont la concentration sanguine de PHE se situe à 300 $\mu\text{mol/L}$ ou plus bas le huitième jour ont été admis à la seconde phase. Cette dernière phase prend la forme d'un ECR à double insu de 10 semaines dont l'objectif consiste à comparer la saproptérine à raison de 20 mg/kg par jour au placebo.
- À la première phase de l'étude, 50 (56 %) enfants sur les 89 traités par la saproptérine à la dose de 20 mg/kg par jour durant huit jours ont répondu au traitement (baisse minimale de 30 % de la concentration sanguine de PHE) ; parmi ceux-ci, 46 ont été admis à la seconde phase de l'étude, et 43 (94 %) enfants ont terminé l'étude de 10 semaines.

Critères de jugement

Le principal critère de jugement de l'étude PKU-003 est la variation de la concentration sanguine de PHE à la sixième semaine par rapport au taux de référence, alors que le principal critère de jugement de l'étude PKU-006 est le supplément de PHE toléré sans faire grimper le taux sanguin de PHE au-delà de 360 µmol/L à la 10^e semaine.

Parmi les critères de jugement précisés au préalable par le PCEM dans le protocole de son étude méthodique, le Comité a examiné la qualité de vie, l'état nutritionnel, les effets indésirables et les effets indésirables graves. Aucun des essais n'évalue en fonction d'instruments validés le rendement neuropsychologique, la qualité de vie ou l'assouplissement de la diète. À noter que les observations des groupes de patients sont axées sur les coûts et la difficulté de se conformer à un régime à teneur réduite en PHE ; ces patients estiment que le médicament qui permet de contourner la nécessité de se plier à une diète stricte atténuerait en quelque sorte les répercussions de la maladie et améliorerait la qualité de vie des malades.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Comparativement au placebo, la saproptérine amène une réduction moyenne de la concentration sanguine de PHE statistiquement plus grande que le placebo à la sixième semaine de l'étude PKU-003 : -235,9 µmol/L contre +2,9 µmol/L. En outre, les personnes traitées par la saproptérine sont plus nombreuses dans une proportion statistiquement significative à voir leur taux sanguin de PHE s'abaisser à 600 µmol/L ou moins (54 % contre 23 %) ou à 360 µmol/L ou moins (32 % contre 2 %) que les personnes du groupe du placebo.
- À la phase randomisée et à double insu de l'étude PKU-006, le supplément moyen de PHE toléré est de 21 mg/kg par jour dans le groupe de la saproptérine, alors qu'il est de 2,9 mg/kg par jour dans le groupe du placebo.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Dans le cadre des études PKU-003, PKU-006 et d'autres essais connexes, près de 600 personnes ont été traitées par la saproptérine. Dans environ 80 % des cas, la durée du traitement est de huit jours. Il n'y a pas d'abandons pour cause d'effet indésirable dans les études PKU-003 et PKU-006.
- Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves dans l'étude PKU-003 ; la seconde phase de l'étude PKU-006 est marquée de deux incidents indésirables graves : une infection streptococcique dans le groupe de la saproptérine et une appendicite dans le groupe du placebo.
- Pour la plupart, les effets indésirables sont d'intensité légère ; les plus courants chez les personnes traitées par la saproptérine sont la céphalée, l'infection des voies respiratoires hautes et la toux.

Coût et rentabilité

Le coût annuel du traitement par la saproptérine varie selon la dose et le poids du patient. Il peut varier de 24 090 \$ pour le patient de 25 kg traité à la dose de 5 mg/kg à 180 675 \$ pour le patient de 75 kg traité à la dose de 20 mg/kg.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Les données cliniques ayant trait au médicament portent essentiellement sur la concentration sanguine de PHE. Comme l'information clinique est limitée, il est difficile de déterminer la rentabilité du médicament

Observations transmises par des groupes de patients

- Un groupe a transmis ses observations sur les aspects d'importance pour les patients.
- Il précise que les diètes à faible teneur en PHE sont compliquées à respecter, n'ont pas bon goût et entraînent des coûts importants en particulier pour les personnes qui ne peuvent se faire rembourser les aliments à faible teneur protéinique.
- Le résultat le plus important aux yeux des patients est la possibilité d'avoir un régime alimentaire simple tout en évitant de faire grimper leur concentration sanguine de PHE.
- L'assouplissement de la diète aura pour effet d'atténuer les répercussions financières de la maladie et d'améliorer la qualité de vie des malades.

Autres sujets de discussion :

- L'étude PKU-006 ne relie pas l'amélioration de la tolérance à la PHE à un impact clinique ou à la qualité de vie.
- Sur la foi des données probantes, il n'est pas justifié de prescrire la saproptérine à une dose supérieure à 20 mg/kg par jour.
- Une étude révèle que la biodisponibilité du médicament est meilleure lorsque le comprimé demeure intact ; dans les essais cliniques examinés, le comprimé est dissout dans de l'eau ou du jus. D'autre part, l'absorption du médicament peut augmenter dans une proportion de 30 % à 80 % s'il est pris avec un repas riche en lipides. Donc, les doses étudiées dans les essais cliniques sont peut-être plus élevées qu'il n'est nécessaire pour obtenir la baisse du taux sanguin de PHE observée.
- Le Comité admet volontiers que les règles habituelles de détermination de la rentabilité ne s'appliquent pas forcément au médicament destiné au traitement d'une maladie dont l'incidence est faible.

Membres du CCCEM présents :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle et Yvonne Shevchuk, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer concernant cette présentation.

Programme commun d'évaluation des médicaments

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels en vertu du principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.