

PALYNZIQ^{MC}

Phénylcétonurie (16 ans ou plus)

Avis transmis au ministre en février 2023

Marque de commerce : Palynziq

Dénomination commune : Pegvaliase

Fabricant : Biomarin

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue préremplie)

Teneurs : 5 mg/ml (0,5 ml), 20 mg/ml (0,5 ml) et 20 mg/ml (1 ml)

Refus d'inscription

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Palynziq^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la phénylcétonurie (PCU), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les cinq aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Dans les présents travaux, un comité consultatif a été mis en place. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué de pédiatres, médecins généticiens et nutritionnistes a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La pegvaliase (Palynziq^{MC}) est un produit biologique. Il s'agit d'un substitut enzymatique de l'enzyme phénylalanine hydroxylase (PAH), enzyme qui convertit la phénylalanine (Phe) en ammoniacque et acide

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

trans-cinnamique qui sont excrétés dans l'urine. La pegvaliase réduit le taux sanguin de Phe indépendamment de l'activité enzymatique résiduelle de la PAH ainsi que de la tétrahydrobioptérine (BH4), qui est un cofacteur de la PAH. La Phe est un acide aminé essentiel qui fait partie des protéines naturelles et est présente dans la plupart des aliments protéinés, certains produits céréaliers et légumes ainsi que dans l'aspartame, édulcorant artificiel. La pegvaliase est administrée par voie sous-cutanée selon un schéma thérapeutique recommandé d'induction, de titration et d'entretien. La pegvaliase est indiquée « pour réduire le taux sanguin de phénylalanine des patients âgés de 16 ans ou plus atteints de phénylcétonurie et présentant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguin de phénylalanine supérieur à 600 micromoles/l) malgré un régime alimentaire spécifique ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Palynziq^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La PCU est une maladie métabolique héréditaire rare non mortelle. Son incidence annuelle est d'environ 1 sur 12 000 naissances au Canada (Alberta Health Services 2020, Dépistage néonatal Ontario) et d'approximativement 1 sur 25 000 naissances au Québec (INSPQ 2005), ce qui en fait la condition métabolique héréditaire de dégradation des acides aminés la plus courante. La répartition de la gravité de la PCU (légère, modérée ou grave) est incertaine. Quant à la prévalence de la maladie, elle varie en fonction des ethnies, mais affecte de façon égale les hommes et les femmes. Environ 3 133 patients seraient atteints de PCU au Canada et, selon le fabricant, environ ■ d'entre eux reçoivent un traitement. Des données de prévalence québécoises n'ont pu être répertoriées.

La PAH et le cofacteur BH4 permettent la conversion de la Phe en tyrosine. Chez les personnes atteintes de PCU, l'activité de l'enzyme PAH est déficiente ou inexistante en raison de mutations génétiques, ce qui empêche ou limite la transformation de la Phe en tyrosine menant à une hyperphénylalaninémie, c'est-à-dire un excès de Phe dans le sang. La PCU se situe sur un continuum et on distingue 3 formes de la maladie selon l'importance de l'excès de Phe lorsque le patient n'est pas traité. Dans la forme grave ou PCU classique, il y a une absence totale ou quasi totale d'activité de la PAH et la concentration sanguine de Phe est de 1 200 µmol/l ou plus. Dans la forme légère à modérée de la PCU, les patients ont une activité enzymatique résiduelle de la PAH à une concentration sanguine de Phe variant typiquement de 360 à moins de 1 200 µmol/l. Quant aux patients ayant une concentration inférieure à 360 µmol/l, ils sont considérés comme ayant une légère hyperphénylalaninémie et n'ont besoin que d'une surveillance régulière sans traitement (incluant le régime) tant que les taux restent inférieurs à 360 µmol/l. Par ailleurs, au sein des patients atteints de PCU, 2 sous-groupes ont été déterminés en fonction de la sensibilité à la BH4 : PCU sensible à la BH4 ou PCU insensible à la BH4 (HAS 2018). La majorité des patients sont atteints d'une PCU insensible à la BH4.

Depuis 1969, la PCU fait partie du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS). Ce dépistage systématique à la naissance assure un diagnostic et des interventions précoces qui permettent d'éviter de graves conséquences irréversibles (p. ex. retard mental), puisque l'accumulation de Phe dans l'organisme est particulièrement dommageable pour le cerveau. Cette prise en charge dans les 1^{ers} jours de vie favorise un bon pronostic. Bien que les données soient plus limitées chez les adultes, une exposition prolongée à des concentrations sanguines plus élevées de Phe semble affecter

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

négalement la fonction neurocognitive et exécutive de la majorité des patients. Toutefois, le niveau d'atteinte sur le fonctionnement est multifactoriel et très variable d'un patient à l'autre (Romani 2017). Une PCU mal contrôlée peut être à l'origine de plusieurs symptômes neurocognitifs et psychiatriques tels les troubles de l'attention, les problèmes de concentration, la désorganisation, la dépression et l'anxiété. Un intervalle cible de concentration sanguine de Phe est recommandé dans les lignes directrices dans le but de limiter les complications neurologiques et psychiatriques. Les lignes directrices américaines et européennes diffèrent dans leur recommandation quant aux cibles des concentrations sanguines de Phe (120 à 360 $\mu\text{mol/l}$ tous âges confondus et 120 à 600 $\mu\text{mol/l}$ chez les patients âgés de 12 ans ou plus n'étant pas en situation de grossesse), mais toutes deux précisent la nécessité d'une thérapie à vie, laquelle inclut un régime alimentaire strict pauvre en Phe (Vockley 2014, van Wegberg 2017).

Durant les périodes critiques du développement des nourrissons et des enfants, la corrélation entre la concentration sanguine de Phe et les complications neurologiques et psychiatriques est bien établie. Toutefois, étant donné qu'il n'y a pas d'études longitudinales contrôlées de grande envergure chez l'adulte, la corrélation, quoique biologiquement plausible, entre l'atteinte d'une concentration sanguine de Phe précise et les symptômes est incertaine. Par ailleurs, il peut être difficile de déterminer en pratique quelles conséquences observées à l'âge adulte sont dues à un mauvais contrôle de la concentration sanguine de Phe pendant l'enfance (van Wegberg 2017).

Les patients atteints de PCU sont habituellement suivis par une équipe multidisciplinaire (p. ex. généticien, nutritionniste, travailleur social, psychologue). En ce qui concerne ceux de 16 ans ou plus, le suivi médical repose principalement sur l'évaluation des symptômes conjointement avec la mesure périodique de la concentration sanguine de Phe. Le plan de traitement est déterminé notamment en fonction de ces 2 paramètres. L'objectif principal du traitement est d'améliorer le fonctionnement neurocognitif et psychosocial. Les objectifs secondaires du traitement incluent notamment la possibilité d'avoir un régime plus flexible et une amélioration de la qualité de vie.

Il n'existe aucun traitement curatif contre la PCU et la prise en charge actuelle repose principalement sur un régime strict pauvre en Phe qui devra être suivi toute la vie. Ce régime est contraignant étant donné que la Phe est présente dans la plupart des aliments. Des produits nutritionnels thérapeutiques dépourvus de Phe sont également consommés et ces derniers assurent une supplémentation en acides aminés essentiels. Au Québec, le Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) assure aux patients un accès sans frais à la majorité de ces produits qui leur sont prescrits. Le régime strict permet habituellement de contrôler adéquatement les concentrations sanguines de Phe chez les jeunes enfants. Toutefois, plusieurs adolescents et adultes ont du mal à observer le régime strict. La prise de conscience de la différence, la volonté de s'intégrer et la peur de la stigmatisation à l'adolescence, ainsi que les enjeux liés à la vie sociale et professionnelle à l'âge adulte, sont autant de facteurs qui s'ajoutent aux contraintes du régime strict. Des enjeux de goût et d'acceptabilité ont également été rapportés par les patients. De plus, suivre ce régime peut demander beaucoup de travail pour cuisiner à la maison, ce qui peut nuire à l'adhésion. La saproptérine (Kuvan^{MC}) est le seul traitement pharmacologique actuellement inscrit sur les listes, en tant que médicament d'exception, pour les femmes atteintes de PCU qui désirent procréer et jusqu'à la fin de la grossesse, dont la concentration sérique de Phe est supérieure à 360 $\mu\text{mol/l}$, malgré une diète restreinte en Phe. En [octobre 2017](#), l'INESSS a transmis un avis de refus de modification d'une indication reconnue

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

élargie pour la saproptérine, à moins d'une atténuation du fardeau économique et de la mise en place de centres désignés pour le traitement de la PCU. Le ministre a sursis à sa décision et l'indication élargie de la saproptérine n'est pas en vigueur. Mentionnons qu'étant donné que l'efficacité de la saproptérine dépend de l'existence d'une activité enzymatique résiduelle de la PAH, de très nombreux patients n'y répondent pas. La littérature rapporte qu'environ 50 à 75 % des patients n'y répondent pas (Vockley 2014).

La PCU peut aussi avoir un impact négatif sur la qualité de vie. La concentration sanguine de Phe élevée peut entraîner des difficultés à fonctionner normalement, ce qui affecte entre autres l'éducation, l'emploi et les relations interpersonnelles. De plus, le régime très strict qui doit être suivi toute la vie demande beaucoup de planification et d'organisation. Il peut également être stigmatisant et mener au rejet social et à l'isolement. Certains patients qui n'observent pas ce régime exigeant peuvent développer un sentiment de culpabilité et vivre de l'anxiété.

Besoin de santé

L'accès à de nouveaux traitements au mécanisme d'action différent, au profil d'efficacité plus favorable que les thérapies actuelles, pouvant être utilisés par voie orale, en monothérapie et atténuant les symptômes neurocognitifs, est toujours recherché. Un traitement capable d'améliorer la qualité de vie par l'assouplissement du régime restrictif, voire de conduire à la normalisation de l'alimentation, est également recherché. Ce traitement doit également être bien toléré.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études PRISM 1 et PRISM 2 (Thomas 2018) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. La Partie 2 de PRISM 2 (essai d'interruption à répartition aléatoire), présentée dans une publication distincte (Harding 2018), a également été retenue. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte ajustée par appariement non ancree (Zori 2019).

PRISM 1 (induction/titration/entretien) permet de déterminer les répondants qui seront admissibles à PRISM 2, à son tour divisée en 4 parties. L'analyse de l'efficacité repose principalement sur la Partie 2 de PRISM 2, seule période du programme contrôlée par placebo. Quant à l'analyse de l'innocuité, elle repose principalement sur PRISM 1 ainsi que sur la Partie 4 de PRISM 2 (prolongation à devis ouvert).

Données d'efficacité à court terme – Étude PRISM 2 – Partie 2

Il s'agit d'un essai d'interruption à répartition aléatoire de phase III, contrôlé multicentrique et réalisé à double insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la pegvaliase à celles du placebo. Il a été réalisé sur 86 patients atteints de PCU et ayant eu une concentration sanguine de Phe de plus de 600 µmol/l au cours des 6 derniers mois. Des 11 adolescents ayant participé au programme PRISM, 5 étaient encore âgés de moins de 18 ans au début de leur participation à PRISM 2 – Partie 2. Le devis de l'étude comporte une stratégie d'enrichissement qui fait que pour être admis dans la Partie 2, tous les patients devaient avoir été exposés à la pegvaliase, avoir eu une réduction d'au moins 20 % de la concentration sanguine de Phe, avoir atteint la dose cible de pegvaliase et la tolérer.

Les patients n'étaient pas tenus de suivre un régime pauvre en Phe, mais ils devaient convenir de maintenir un apport constant en protéines (provenant d'aliments naturels avec ou sans produits nutritionnels thérapeutiques) à $\pm 10\%$ de la valeur initiale durant toute l'étude. L'utilisation de la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

saproptérine devait avoir été cessée au moins dans les 14 jours avant la 1^{re} dose de pegvaliase et les femmes enceintes, allaitant ou prévoyant une grossesse étaient exclues. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon, notamment, la concentration sanguine de Phe ($\leq 600 \mu\text{mol/l}$ ou $> 600 \mu\text{mol/l}$). Les patients issus de la Partie 1 de PRISM 2 ont été répartis en 4 groupes pour recevoir quotidiennement leur traitement par voie sous-cutanée de la façon suivante :

- Les patients ayant précédemment reçu la pegvaliase 20 mg ont été répartis en 2 groupes selon un rapport 2:1 :
 - 1^{er} groupe : les patients ont continué de recevoir la pegvaliase 20 mg;
 - 2^e groupe : les patients ont reçu le placebo (nommé groupe Placebo/20 mg).
- Les patients ayant précédemment reçu la pegvaliase 40 mg ont été répartis en 2 groupes selon un rapport 2:1 :
 - 3^e groupe : les patients ont continué de recevoir la pegvaliase 40 mg;
 - 4^e groupe : les patients ont reçu le placebo (nommé groupe Placebo/40 mg).

À cette étape du programme, les ajustements de dose n'étaient pas permis. Les patients ayant besoin d'une modification de dose pouvaient toutefois être transférés dans la Partie 4 (prolongation). Au jugement de l'investigateur, des mesures de sécurité additionnelles pouvaient être utilisées, dont la nécessité d'avoir un observateur formé durant les injections à la maison et l'utilisation de prémédication antiallergique.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation moyenne de la concentration sanguine de Phe à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale où cette dernière correspond à la concentration Phe à l'entrée de la Partie 2 de PRISM 2. Le paramètre secondaire clé est la variation au score de l'échelle *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV inattention subscale* (ADHD RS-IV IA) à la semaine 8 par rapport à la valeur à l'inclusion dans PRISM 2 chez les patients ayant un score de plus de 9 points à l'inclusion dans PRISM 1. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les paramètres d'évaluation ont été testés selon une approche hiérarchisée (méthode de Hochberg) avec un seuil de signification bilatérale de 0,05. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée (définie par les sujets ayant atteint la dose de 20 ou 40 mg et une réduction moyenne d'au moins 20 % de la concentration de Phe), à 8 semaines, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude PRISM 2 – Partie 2 (Harding 2018)

Paramètre d'évaluation	Pegvaliase ^a (n = 58)	Placebo/20 mg ^b (n = 14)	Placebo/40 mg ^b (n = 14)
Variation du taux sanguin de Phe ^c	26,50 µmol/l	949,75 µmol/l	664,77 µmol/l
Différence c. pegvaliase ^d IC95 % Valeur p		-923,25 µmol/l -1135,04 à -711,46 µmol/l p < 0,0001 ^e	-638,27 µmol/l -858,9 à -417,57 µmol/l p < 0,0001 ^e
Variation du score à l'échelle ADHD RS-IV IA ^{c,f,g}	(n = 26) 3,1	(n = 5) -1,6	(n = 6) 0,3
Différence c. pegvaliase ^d IC95 % Valeur p		4,7 -0,19 à 9,5 p = 0,06 ^h	2,8 (-2,0 à 7,5) p = 0,24 ^h

ADHD RS-IV IA : *Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Rating Scale-IV inattention subscale*; c. : Contre; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; Phe : Phénylalanine.

- a Les résultats du traitement actif présentés proviennent d'une analyse groupée des patients ayant continué de recevoir de la pegvaliase 20 ou 40 mg.
- b Les groupes placebo sont constitués de patients qui ont déjà reçu de la pegvaliase (20 ou 40 mg) dans la phase ouverte avant d'avoir été répartis aléatoirement dans 1 des 2 groupes placebo.
- c Variation moyenne à la semaine 8 par rapport à valeur initiale. La valeur initiale correspond à la valeur à l'entrée de la Partie 2 de PRISM 2 (pegvaliase : 503,9 µmol/l; placebo/20 mg : 563,9 µmol/l; placebo/40 mg : 508,2 µmol/l). Les résultats sont exprimés en moyenne des moindres carrés.
- d Différence de la moyenne des moindres carrés entre le traitement actif contre chaque groupe placebo.
- e Les résultats sont statistiquement significatifs selon un seuil prédéfini de signification bilatérale de 0,05.
- f L'*Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Rating Scale-IV inattention subscale* (ADHD RS-IV IA) est une sous-échelle validée en PCU de 9 items, remplie par le clinicien afin d'évaluer les symptômes d'inattention. Le score varie de 0 à 27 points et plus le score est élevé, plus l'atteinte est grave.
- g Seuls les patients ayant un score > 9 points à l'inclusion dans PRISM 1 ont été inclus dans cette analyse. Un score > 9 points est indicatif de symptômes d'inattention.
- h Le résultat obtenu est non statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification bilatérale de 0,05.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude PRISM 2 (partie 2) sont les suivants :

- La qualité méthodologique est entachée par des biais inhérents au devis de l'essai d'interruption à répartition aléatoire. Il utilise une stratégie d'enrichissement en sélectionnant les patients les plus susceptibles de répondre au traitement (seuls les patients ayant eu une réduction d'au moins 20 % de la concentration sanguine de Phe, ayant atteint la dose cible de pegvaliase et la tolérance étaient admissibles). Bien qu'une stratégie d'enrichissement puisse être envisagée dans le contexte d'une maladie rare où l'accès aux patients est difficile (FDA janvier 2019, FDA mars 2019, Santé Canada 2011), il est possible que l'ampleur du bénéfice observé soit supérieure à celle vue dans une population non sélectionnée. Du point de vue de l'innocuité, ce type de devis ne permet pas de comparer l'incidence d'effets indésirables entre les patients ayant reçu la pegvaliase et ceux n'ayant jamais reçu de pegvaliase. Cela dit, il est possible que le devis de l'étude entraîne une sous-estimation des effets indésirables.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Parmi les amendements du protocole, la mise en place de mesures de sécurité additionnelles est d'intérêt, ces dernières ayant notamment permis de diminuer le taux d'abandon en raison des effets indésirables.
- Le nombre de patients inclus dans le programme PRISM est faible (n = 261), ce qui est attendu en raison de la rareté de la PCU. De plus, le risque de biais d'attrition est élevé, en raison des nombreux abandons. Durant PRISM 1 et PRISM 2, 88 patients (34 %) ont abandonné, plusieurs d'entre eux en raison d'effets indésirables (n=40). Quant à la Partie 2 de PRISM 2 plus spécifiquement, peu de patients étaient admissibles en raison, notamment, de la stratégie d'enrichissement (n = 86).
- Le risque de biais de détection de la Partie 2 de PRISM 2 est faible. Afin de ne pas compromettre la comparaison en double insu, l'essai d'interruption à répartition aléatoire fait que tous les patients ont reçu la pegvaliase dans les phases précédentes. Cela permet d'éviter les effets indésirables différentiels d'hypersensibilité attendus au début du traitement par la pegvaliase.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents.
- Le paramètre d'évaluation principal, la variation moyenne de la concentration sanguine de Phe, est jugé adéquat dans le contexte de la PCU. Cette mesure est utilisée dans le suivi des patients en pratique clinique.
- Le paramètre d'évaluation secondaire clé, la variation au score de l'échelle ADHD RS-IV IA, est également jugé adéquat, puisqu'en pratique, la variation de la concentration sanguine de Phe est interprétée conjointement avec la présence de symptômes affectant le fonctionnement du patient, selon les experts consultés. Bien que les évaluations neuropsychiatriques ne soient pas pratique courante, notamment en raison de ressources limitées, lorsque cela est fait, l'échelle ADHD RS-IV IA est utilisée, selon les experts. Toutefois, la différence minimale cliniquement significative dans le contexte de la PCU n'est pas connue.
- Bien qu'une durée de 8 semaines soit suffisante pour mesurer l'effet de l'arrêt de la pegvaliase sur la concentration sanguine de Phe chez les patients des groupes placebo, les experts sont d'avis qu'elle est trop courte, notamment pour en apprécier la détérioration des symptômes neurocognitifs.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats, puisqu'ils s'apparentent aux critères des autres études en PCU. De plus, les patients n'étaient pas tenus de suivre un régime strict pauvre en Phe pour être admissibles, ce qui représente la pratique clinique où peu de patients y sont observants. Cependant, étant donné que le journal alimentaire était rempli par le patient, cela entraîne de l'incertitude sur l'exactitude des données recueillies dans les 2 groupes.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Les patients inclus dans la Partie 2 de PRISM 2 sont âgés en moyenne de 31 ans, près de la moitié sont des femmes, la majorité sont caucasiens (98 %) et la concentration sanguine de Phe moyenne est de 520 µmol/l. Il est à noter que la concentration sanguine de Phe moyenne au départ, avant d'avoir été exposé à la pegvaliase, est de 1 233 µmol/l, ce qui correspond à une atteinte grave de la maladie. Les cliniciens sont d'avis que la concentration sanguine de Phe à l'inclusion est plus élevée que ce qu'ils voient dans leur pratique clinique. De plus, le score moyen sur l'échelle ADHD RS-IV IA à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'entrée dans PRISM 2 – Partie 2 est de 4,6 points (score moyen avant d'avoir été exposé à la pegvaliase : 9,8 points).

- À l'entrée dans PRISM 2 – Partie 2, seuls 5 patients étaient considérés comme adhérant au régime, comme défini lorsque plus de 75 % des protéines proviennent de produits nutritionnels thérapeutiques. Cela dit, le groupe placebo de cette partie ne peut pas être utilisé comme un proxy pour les patients suivant le régime strict seul. De plus, les experts ont rapporté que l'observance au régime strict est plus élevée dans leur pratique que dans l'étude PRISM.
- La dose reçue dans PRISM 2 – Partie 2 est fixe, ce qui ne reflète pas la pratique clinique où la dose d'entretien serait individualisée en fonction de la tolérance pour atteindre des taux sanguins cibles de Phe.
- Dans le programme PRISM, la concentration sanguine de Phe à l'inclusion, les symptômes d'inattention et de l'humeur ainsi que la quantité de protéine consommée correspondent à des patients atteints de PCU ayant peu ou aucun contrôle sur leur concentration de Phe et observant plus ou moins leur régime restrictif. Les experts consultés sont d'avis que la population étudiée est plus gravement atteinte que celle traitée au Québec.
- Sachant qu'une proportion significative de patients ne répond pas à la saproptérine en raison d'une activité de l'enzyme PAH déficiente ou inexistante, le placebo constitue un choix de comparateur approprié.

Comparativement à la valeur à l'entrée dans la Partie 2 de PRISM 2, une différence statistiquement et cliniquement significative favorisant la pegvaliase est observée en ce qui concerne la variation de la concentration sanguine de Phe à la semaine 8 par rapport aux 2 groupes placebo. En ce qui a trait au paramètre secondaire clé, la variation du score sur l'échelle ADHD RS-IV IA, la pegvaliase n'est statistiquement pas différente des 2 groupes placebo à la semaine 8, comparativement à la valeur à l'entrée dans la Partie 2. À noter que seuls les patients ayant un score supérieur à 9 points (indicatif de symptômes d'inattention) à l'inclusion dans PRISM 1 ont été inclus dans cette analyse (n = 37). Il en va de même pour tous les autres paramètres secondaires ayant évalué les symptômes neurocognitifs où il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la pegvaliase et le placebo. En raison de la séquence hiérarchisée, l'analyse statistique de ces derniers est exploratoire.

Consommation de protéines

La variation de la consommation de protéines n'a pas été évaluée dans la partie contrôlée du programme (PRISM 2 – Partie 2). Toutefois, des données exploratoires issues de la Partie 4 de PRISM 2 (prolongation à devis ouvert sans comparateur) révèlent une tendance à l'augmentation de la consommation des protéines naturelles, couplée à une diminution de la consommation de produits thérapeutiques nutritionnels. À noter que peu de patients (n = 49) sont inclus dans les résultats à 24 mois. Mentionnons que les données cliniques ne permettent pas de savoir si cette tendance à l'augmentation de la consommation des protéines naturelles se traduit par une amélioration de la qualité de vie, objectif important de la prise en charge. Par ailleurs, la proportion de patients ayant pu normaliser leur alimentation n'est pas indiquée dans le programme PRISM. Bien que de plus faible qualité méthodologique, les données d'une étude transversale (n = 18) suggèrent que plusieurs patients traités par pegvaliase ont pu assouplir leur alimentation, comme défini par un apport protéique normal sans prise de produits nutritionnels thérapeutiques, et ce, en contrôlant les concentrations sanguines de Phe (Viau 2021).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Données d'innocuité à long terme – Étude PRISM 2 – Partie 4

Les données d'innocuité rapportées dans PRISM 2 – Partie 4 concerne la population en intention de traiter (n = 261). Tous les patients ont rapporté au moins 1 effet indésirable en cours de traitement. Mentionnons que pendant le programme PRISM, les patients ont reçu la pegvaliase sur une durée moyenne de 18,5 mois (79,7 %, 72,0 %, 32,6 % et 7,7 % des patients ont reçu la pegvaliase pendant ≥ 6 mois, ≥ 12 mois, ≥ 24 mois et ≥ 36 mois, respectivement). Dans la majorité des cas, les effets indésirables étaient légers à modérés et n'ont pas nécessité une diminution de la dose ou l'interruption du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés sont l'arthralgie (70,5 %), les réactions au site d'injection (62,1 %), érythème au site d'injection (47,9 %) et céphalées (47,1 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les réactions anaphylactiques (3,8 %) et les réactions d'hypersensibilité systémiques (2,3 %). Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à l'abandon du traitement étaient les réactions anaphylactiques (7 patients), l'arthralgie (7 patients), les réactions au site d'injection (3 patients) et le rash généralisé (2 patients).

Des réactions anaphylactiques jugées par arbitrage externe, 2 épisodes correspondaient à la définition du grade le plus grave des critères de Brown (grade 3), basé soit sur l'hypotension (n = 1), soit sur l'hypoxie (n = 1). L'épinéphrine a été utilisée lors de 6 épisodes, mais aucun n'a nécessité l'intubation ou l'utilisation de vasopresseurs. Tous les événements ont été résolus sans séquelle. Aucun des participants qui ont vécu un épisode de réaction anaphylactique n'a été confirmé positif pour les immunoglobulines de type E (IgE) spécifiques au médicament. Cela suggère une réaction d'hypersensibilité de type III dont les symptômes sont typiquement moins graves et laissent la possibilité d'une réexposition au médicament, à certaines conditions. Afin de mitiger l'incidence de certains effets indésirables, des mesures de sécurité additionnelles ont été mises en place en cours d'étude. Ces mesures se rouvent d'ailleurs comme recommandations dans la monographie de produit et consistent notamment en la prise de prémédication antiallergique avant chaque dose pendant les phases d'induction et de titration, la présence d'un observateur adulte formé lors des injections à la maison durant les 6 premiers mois au minimum et avoir de l'adrénaline auto-injectable sur soi en tout temps. Les données cliniques montrent que l'implantation de ces mesures a permis de diminuer le taux d'abandon en raison d'effets indésirables. De plus, dans les 6 premiers mois de traitement, l'incidence des réactions d'hypersensibilité graves répondant aux critères de Brown de grade 3 est passée de 0,04 événement/personne-année avant l'implantation des mesures à 0 après l'implantation des mesures. Il n'y a pas eu de décès lié au traitement.

Tous les patients traités par la pegvaliase ont développé des anticorps anti-médicament. Étant donné que la pegvaliase est d'origine bactérienne, le développement des anticorps anti-médicament est attendu. Quant à la présence d'anticorps neutralisants, elle a été constatée chez la majorité des patients. La présence d'anticorps neutralisants est soutenue, mais ne semble pas diminuer l'efficacité de la pegvaliase. Toutefois, la présence de haut titre d'anticorps pourrait mener à une escalade des doses pour tenter d'atteindre l'efficacité (Aryal 2021) et certains patients pourraient avoir besoin d'une dose supérieure (80 mg) à la dose maximale recommandée (60 mg) pour obtenir un bénéfice clinique (Vucko 2022). Bien que certaines tendances aient été observées, aucun analyte ou titre d'anticorps particulier n'était prédictif, d'une part, de la dose nécessaire de pegvaliase pour obtenir une réduction substantielle de la concentration sanguine de Phe, d'autre part d'une réaction d'hypersensibilité systémique incluant les réactions anaphylactiques. L'impact à plus long terme de la présence soutenue d'anticorps neutralisants sur l'efficacité et l'innocuité de la pegvaliase demeure inconnu.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Somme toute, l'incidence des effets indésirables est plus élevée dans les 6 premiers mois de traitement, alors que la réponse immunitaire est immature, et tend à diminuer dans le temps suivant la maturation et la stabilisation de la réponse immunitaire. Cela est également vrai pour les réactions anaphylactiques, mais ces dernières peuvent se produire à tout moment du traitement. La mise en place de mesures de sécurité additionnelles a notamment permis de diminuer l'incidence des réactions d'hypersensibilité graves. Les effets indésirables observés peuvent être également pris en charge, notamment par l'individualisation du traitement (temps supplémentaire pour la titration, interruption temporaire du traitement ou réduction de dose), ce qui en réduit la gravité et la fréquence. Toutefois, il existe la possibilité que le devis de l'étude, par son critère d'enrichissement, sous-estime l'incidence des effets indésirables. Des données en contexte de vie réelle portant sur la pegvaliase pointent vers cette possibilité, notamment en ce qui concerne les épisodes d'anaphylaxie qui ont été observés plus fréquemment que ce qui est rapporté dans les études cliniques (Lah 2021).

Comparaison indirecte

Le fabricant a soumis une comparaison indirecte non ancrée ajustée par appariement publiée ayant pour but de comparer notamment l'efficacité de la pegvaliase (programme PRISM) à celle du régime strict seul (cohorte historique *Phenylketonuria (PKU) Demographic, Outcomes, and Safety Registry (PKUDOS)*) chez des adultes atteints de PCU.

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de cette comparaison. Chacune d'entre elles pourrait avoir une incidence importante sur les conclusions. En effet, les données de la cohorte historique PKUDOS proviennent d'un registre dans lequel l'information, déposée volontairement, n'est pas encadrée comme dans le cas d'un essai clinique. La comparaison avec un groupe témoin implique que les fluctuations naturelles de la maladie ne peuvent pas être ajustées, ni les effets des facteurs de confusion connus et inconnus. De plus, l'encadrement offert aux patients diffère substantiellement entre ces groupes. L'absence d'un comparateur commun à l'étude PRISM et à la cohorte historique PKUDOS empêche la validation de l'appariement ou de l'usage d'une mesure relative de l'effet. Par ailleurs, il n'a pas été possible de vérifier d'autres caractéristiques pouvant influencer les résultats, tels le quotient intellectuel, les déficits neurocognitifs, le statut socio-économique ou des différences d'encadrement clinique. Finalement, le groupe régime seul est formé d'un sous-groupe de patients dérivé du groupe historique qui ont déjà utilisé la saproptérine, mais qui l'ont cessé pour diverses raisons. Finalement, il n'y a pas de correction pour prendre en compte la multiplicité des tests statistiques.

Étant donné que cette comparaison indirecte démontre un potentiel élevé de risque de biais en raison des limites susmentionnées, ses résultats sont incertains.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation de Palynziq^{MC}, l'INESSS a reçu un rapport de l'association de patients *Canadian PKU and Allied Disorders (CanPKU 2021)* comportant un résumé des résultats d'un sondage diffusé à l'échelle canadienne par l'association. Afin de contextualiser la perspective du patient, l'INESSS a mené une entrevue auprès d'un patient vivant au Québec. Finalement, le portrait fut complété par un survol de la littérature, au cours duquel 30 articles ont été répertoriés. Les détails méthodologiques se

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

trouvent dans une [annexe distincte](#). Les éléments suivants ont été mobilisés par ces différentes démarches.

Les besoins de santé observés relatifs au régime alimentaire

Les besoins de santé sont nombreux pour maintenir l'observance du régime alimentaire faible en Phe et la prise quotidienne de produits nutritionnels thérapeutiques. L'amélioration du goût de ces produits favoriserait leur prise, car l'inappétence est un obstacle à l'observance (Das 2013, Koch 2002, Walter 2004). De plus, la disponibilité de recettes faibles en Phe faciles à faire permettrait d'agrémenter et d'alléger l'organisation des repas. La sensibilisation à la PCU auprès des enfants favoriserait la prise de conscience de leur état de santé ainsi que des enjeux de la prise de produits nutritionnels thérapeutiques et de l'observance de leur régime alimentaire. L'offre de ces produits s'est améliorée ses dernières années (MacLeod 2010, Ney 2009, Proserpio 2018, Van Calcar 2009) et la grande majorité de ces aliments sont remboursés par le PAQTMMH, ce qui facilite l'observance. Néanmoins, la diversité de produits au sein d'une même gamme est limitée et ces produits sont parfois trop salés et peu goûteux.

La qualité de vie des personnes atteintes

Il existe des effets physiques et psychologiques du régime strict pauvre en Phe sur les différents aspects de la vie sociale, professionnelle et affective. Malgré la bienveillance d'autrui (p. ex. indulgence des restaurateurs, compréhension des proches), il semblerait que certains patients aient de la difficulté à conserver un emploi en raison d'un fort niveau de stress et d'anxiété, et qu'ils soient limités dans leurs relations sociales lors d'événements organisés autour de la nourriture (MacLeod 2010, SriBhashyam 2019, rapport CanPKU 2021). Selon le patient consulté en entrevue, les effets physiques des écarts alimentaires sont nombreux et se situent surtout sur le plan de son humeur (irritation, manque de motivation et de concentration), ce qui illustre la difficulté d'observer le régime. À cet égard, la littérature souligne l'importance de limiter les écarts alimentaires (Bik-Multanowski 2008, Gassio 2003, Vockley 2014). Par ailleurs, la prise de produits nutritionnels thérapeutiques peut affecter la qualité de vie, puisque ces derniers sont associés à de nombreux inconvénients, dont la mauvaise haleine, l'inconfort abdominal, un fort volume prescrit, le coût élevé, le manque de disponibilité et la sensation de faim (Daly 2019, MacLeod 2010, rapport CanPKU 2021). Finalement, le soutien de la famille est important, puisqu'il encourage l'observance du régime strict et que de bonnes habitudes alimentaires prises dès l'enfance auront plus de chance de persister à l'âge adulte (Cazzorla 2014, MacLeod 2010).

Les attentes relatives à un nouveau traitement

Les patients interrogés souhaitent augmenter leur apport en protéines naturelles sans aggraver leurs symptômes (Brown 2016, rapport CanPKU 2021). Les répondants estiment que la pegvaliase a réduit les symptômes de la PCU et amélioré leur qualité de vie (rapport CanPKU 2021). Selon le patient consulté en entrevue, la normalisation alimentaire est l'objectif de traitement le plus important. Il juge que l'observance d'un traitement aussi complexe que la pegvaliase serait très difficile au quotidien.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens, y compris une nutritionniste métabolique, que l'INESSS a consultés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

L'objectif principal du traitement chez les patients âgés de 16 ans ou plus est de, notamment, diminuer les symptômes neurocognitifs ou psychiatriques. L'évaluation est généralement faite au cas par cas étant donné que la corrélation entre la concentration sanguine de Phe et la présence de symptômes est imparfaite chez ces patients, chacun ayant sa propre tolérance en Phe. La concentration sanguine de Phe est utilisée davantage en soutien à l'évaluation des symptômes. Pour le contrôle de la concentration sanguine de Phe chez les patients âgés de 16 ans ou plus, les cliniciens réfèrent aux lignes directrices européennes, plus souples dans leur application (seuil visé de 120 à 600 $\mu\text{mol/l}$). Cependant, cet intervalle cible ne s'applique pas aux femmes enceintes ni à celles envisageant une grossesse, cas dans lesquels le contrôle de la concentration sanguine de Phe doit être strict. En raison, notamment, du brouillard mental causé par une PCU mal contrôlée, il peut être difficile au patient de reconnaître ses différents problèmes de comportement ainsi que ses symptômes neurocognitifs et psychiatriques, c'est pourquoi les observations des proches peuvent être utiles. De plus, les évaluations neuropsychiatriques ne sont pas pratique courante en raison du manque de ressources.

L'adhésion à un régime strict pauvre en Phe associé à la prise de produits nutritionnels thérapeutiques demeure le traitement de choix. Un journal alimentaire est utilisé pour surveiller la consommation de protéines. Toutefois, l'observance de ce régime est difficile. Chez les 16 à 20 ans, 50 % des patients observeraient leur régime et chez les adultes âgés de 20 ans ou plus, ce pourcentage serait plutôt de 30 à 50 %. L'observance peut prendre plusieurs formes, certains patients observant leur régime durant la semaine, mais pas en fin de semaine, d'autres ayant des périodes de non-observance qui peuvent durer plusieurs semaines ou plusieurs mois. Certains cliniciens se questionnent à savoir si les patients qui ne sont pas observants au régime strict auront aussi tendance à ne pas être observants à la pegvaliase.

Par ailleurs, certains patients ne consomment pas suffisamment de produits nutritionnels thérapeutiques tout en maintenant un régime pauvre en Phe, ce qui peut entraîner des carences nutritionnelles. Pour les patients dont la concentration sanguine élevée de Phe pose des problèmes, le processus peut être long avant l'atteinte d'un niveau adéquat, et ce, malgré un régime approprié. La corrélation entre la consommation d'une quantité adéquate de protéines naturelles avec des effets physiques bénéfiques tel le comblement des carences en micronutriments ou l'amélioration de la densité osseuse est incertaine au regard des données de PRISM.

La saproptérine en association à un régime strict est un traitement inscrit sur les listes des médicaments, à certaines conditions, pour les femmes qui désirent procréer et jusqu'à la fin de la grossesse. Elle peut également être obtenue par la mesure du patient d'exception pour les patients non porteurs d'une double mutation nulle en *trans*. Selon les cliniciens, la saproptérine n'aide que les patients ayant une PCU légère et serait peu utile aux patients atteints d'une PCU plus grave, chez qui les risques d'atteinte neurocognitive sont plus importants.

Les cliniciens sont d'avis que la pegvaliase pourrait apporter certains avantages aux patients en améliorant leur qualité de vie par la normalisation de leur alimentation et l'apport de protéines naturelles plus facilement métabolisées par l'organisme. Bien que les données de l'étude PRISM n'aient pas démontré de bénéfices relatifs aux symptômes neurocognitifs, des cliniciens mentionnent que des collègues américains ont rapporté une plus grande autonomie de choix alimentaire, plus d'énergie, davantage de concentration et une meilleure performance des fonctions exécutives chez leurs patients. Toutefois, des cliniciens sont inquiets quant au ratio des risques et des bénéfices de la pegvaliase,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

notamment chez les patients qui désirent prendre ce traitement uniquement pour normaliser leur alimentation et qui ne sont pas affectés dans leur fonctionnement. Certains cliniciens considèrent le ratio risques-bénéfices comme défavorable en raison, notamment, du risque d'anaphylaxie.

L'introduction de la pegvaliase chez un patient entraînerait davantage de suivi avec l'équipe traitante qu'un régime seul. En effet, les patients devraient avoir des contacts plus étroits avec une nutritionniste et davantage de consultations, notamment pour le suivi et la gestion des effets indésirables du traitement. Les ajustements de la dose de pegvaliase en association avec des modifications au régime alimentaire peuvent prendre du temps, jusqu'à 1 année ou 2. Les cliniciens sont préoccupés de l'effet de ce long délai sur l'observance thérapeutique. De plus, la prise de pegvaliase est complexe et nécessite des injections quotidiennes ainsi qu'un encadrement particulier (p. ex. prémédication antiallergique pendant les 6 premiers mois au minimum, période pendant laquelle le patient s'auto-injecte le traitement en présence d'un observateur adulte formé, nécessité d'avoir un stylo d'épinéphrine en tout temps) afin de mitiger notamment le risque de survenue de chocs anaphylactiques. Or, les cliniciens s'interrogent sur la capacité à intégrer tous ces suivis dans un contexte où les ressources sont limitées, ainsi que sur la capacité des patients ayant des symptômes neurocognitifs à suivre toutes les consignes de traitement.

Il existe une incertitude quant à la place optimale de la pegvaliase dans la trajectoire du patient atteint de la PCU. Cependant, les cliniciens sont d'avis qu'ils utiliseraient la pegvaliase après l'essai de la saproptérine en raison de son profil d'innocuité défavorable, mais aussi des contraintes organisationnelles qu'elle implique. Rappelons que la saproptérine n'est pas inscrite pour la population élargie, seulement pour les femmes qui désirent procréer et jusqu'à la fin de la grossesse. Finalement, les cliniciens ne seraient pas portés à offrir la pegvaliase à un patient stabilisé par la saproptérine.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La PCU est une maladie rare héréditaire non mortelle pour laquelle il y a un dépistage néonatal systématique au Québec. Une PCU mal contrôlée chez les patients âgés de 16 ans ou plus peut être à l'origine de plusieurs symptômes neurocognitifs et psychiatriques tels que les troubles de l'attention, les problèmes de concentration, la désorganisation, la dépression et l'anxiété.
- Un intervalle cible de concentration sanguine de Phe a été fixé dans le but de limiter les complications neurologiques et psychiatriques. En pratique clinique, la concentration sanguine de Phe est interprétée conjointement avec les symptômes et leur impact sur le fonctionnement du patient.
- Durant les périodes critiques du développement des nourrissons et des enfants, la corrélation entre la concentration sanguine de Phe et les complications neurologiques et psychiatriques est bien établie. Chez les patients âgés de 16 ans ou plus, la corrélation entre les symptômes et la concentration sanguine de Phe est moins bien documentée que chez les enfants.
- Il n'existe aucun traitement curatif contre la PCU et la prise en charge actuelle repose principalement sur un régime strict pauvre en Phe qui devra être suivi toute la vie. Il est difficile de l'observer. La saproptérine est le seul traitement pharmacologique actuellement inscrit sur les listes, en tant que médicament d'exception, pour les femmes atteintes de PCU qui désirent

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

procréer et jusqu'à la fin de la grossesse. La documentation scientifique rapporte qu'une forte proportion de patients (50 à 75 %) n'y répond pas.

- Il existe un besoin de santé important pour de nouveaux traitements pharmacologiques au mécanisme d'action différent, au profil d'efficacité plus favorable que celui des thérapies actuelles, pouvant être utilisés par voie orale, en monothérapie et permettant atténuant les symptômes neurocognitifs. Un traitement permettant d'assouplir le régime alimentaire restrictif, voire de s'alimenter normalement, constituerait un avantage, selon les patients. Ce traitement doit également être bien toléré.
- La pegvaliase a un mécanisme d'action différent de la saproptérine et son efficacité est indépendante de l'activité résiduelle de l'enzyme PAH, de la réactivité à la BH4 et du génotype.
- Les résultats du programme PRISM, bien qu'empreints de limites méthodologiques, montrent que la pegvaliase est plus efficace qu'un placebo pour diminuer la concentration sanguine de Phe chez les personnes atteintes de PCU, et ce, bien que la majorité des patients n'ait pas suivi un régime strict pauvre en Phe.
- Les données du programme PRISM ne démontrent pas que la pegvaliase améliore les symptômes neurocognitifs. De plus, le nombre de patients qui ont pu normaliser leur alimentation n'est pas connu.
- Il n'existe aucune donnée clinique sur la qualité de vie, objectif important de la prise en charge.
- Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans le programme PRISM sont l'arthralgie (70,5 %), les réactions au site d'injection (62,1 %), l'érythème au site d'injection (47,9 %) et les céphalées (47,1 %). Quant aux effets indésirables graves les plus fréquents, il s'agissait de réactions anaphylactiques (3,8 %) et de réactions d'hypersensibilité systémiques (2,3 %).
- La prise de pegvaliase est complexe, car elle nécessite des injections sous-cutanées quotidiennes ainsi qu'un encadrement particulier (p. ex. prémédication antiallergique, présence d'un observateur adulte formé, nécessité d'avoir un stylo d'épinéphrine en tout temps). Par conséquent, l'instauration de ce traitement nécessitera une discussion et un processus de choix éclairé avec le patient. Les cliniciens se demandent si les patients suivront toutes ces précautions en contexte de vie réelle.
- La présence d'anticorps neutralisants a été constatée chez la majorité des patients. L'impact à long terme de la présence soutenue d'anticorps neutralisants sur l'efficacité et l'innocuité n'est pas connu.
- Les cliniciens sont d'avis que, malgré les nombreuses limites associées au devis de la comparaison indirecte non ancrée ajustée par appariement, il est raisonnable de penser que la pegvaliase serait plus efficace que la prise en charge usuelle des patients par le régime strict.
- L'introduction de la pegvaliase chez un patient entraînerait davantage de suivi par l'équipe multidisciplinaire traitante qu'un régime alimentaire seul. Les cliniciens s'interrogent sur la capacité à intégrer tous ces suivis dans un contexte où les ressources sont très limitées.
- Les cliniciens sont d'avis que les patients atteints de PCU à qui la pegvaliase pourrait être prescrite sont des patients ayant des symptômes affectant leur fonctionnement. Or, une incertitude est présente à savoir si ces patients symptomatiques seront aptes à suivre toutes les consignes du traitement.
- Les cliniciens rapportent que la décision d'instaurer la pegvaliase serait évaluée au cas par cas, selon le jugement de l'équipe multidisciplinaire et après une discussion éclairée avec le patient. Ils sont d'avis que la pegvaliase aurait sa place après la saproptérine dans l'algorithme de traitement, en raison, notamment, de son ratio risques-bénéfices et des contraintes liées à son

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

administration. De plus, ils ne seraient pas portés à offrir la pegvaliase à un patient stabilisé par la saproptérine. Rappelons que la saproptérine n'est pas inscrite pour la population élargie, seulement pour les femmes qui désirent procréer et jusqu'à la fin de la grossesse, et que la plupart des patients n'y répondent pas.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de la pegvaliase n'est pas reconnue pour le traitement de la phénylcétonurie (PCU) chez les patients de 16 ans ou plus.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les résultats montrent que la pegvaliase est plus efficace à court terme qu'un placebo pour diminuer la concentration sanguine de Phe chez les personnes atteintes de PCU. Le devis de l'essai PRISM présente toutefois plusieurs limites.
- Les résultats concernant le score sur les échelles neuropsychologiques n'ont pas démontré de différences significatives entre la pegvaliase et le placebo. De plus, aucune donnée clinique évaluant la qualité de vie n'est indiquée dans le programme PRISM. En raison de ces constats, et compte tenu du fait que la concentration sanguine de Phe chez l'adulte ne corrèle pas toujours avec les complications neurologiques et psychiatriques, les membres sont d'avis que l'effet de la pegvaliase sur ces complications de la PCU de même que sur la qualité de vie n'est pas démontré.
- Les données cliniques ne permettent pas de conclure sur l'effet qu'a la prise de pegvaliase sur la normalisation de l'alimentation des patients, par exemple sur une consommation accrue de protéines naturelles.
- Les membres considèrent que l'innocuité de la pegvaliase est préoccupante. La possibilité d'effets indésirables graves, telles les réactions anaphylactiques et les réactions d'hypersensibilité systémiques, représente un risque non négligeable. De plus, l'administration quotidienne par voie sous-cutanée de la pegvaliase nécessite plusieurs contraintes (p. ex. prise de prémédication antiallergique, présence d'un adulte formé lors des injections à la maison, toujours avoir un stylo d'épinéphrine en sa possession). Les membres jugent ces dernières complexes et se questionnent à savoir si les patients ayant des symptômes neurocognitifs et psychiatriques seront en mesure de suivre toutes les consignes.
- Au regard des données actuelles, les membres considèrent que le besoin de santé n'est pas comblé par ce médicament et que les risques surpassent les bénéfices.

PRINCIPALES RÉFÉRENCE UTILISÉES

- **Alberta Health Services.** Phenylketonuria (PKU) (metabolic condition: amino acid disorder). 2020. Disponible à : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/nms/if-hp-nms-pku.pdf>
- **Aryal M, Lau K, Boyer R, et coll.** Achieving efficacy in subjects with sustained pegvaliase-neutralizing antibody responses. *Mol Genet Metab* 2021;134(3):235-42.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Bik-Multanowski M, Didycz B, Mozrzymas R, et coll.** Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *J Inherit Metab Dis* 2008;31 Suppl 2:S415-8. Erratum in: *J Inherit Metab Dis* 2009 Feb;32(1):126.
- **Brown CS, Lichter-Konecki U.** Phenylketonuria (PKU): A problem solved? *Mol Genet Metab Rep* 2015;6:8-12.
- **Cazzorla C, Cegolon L, Burlina AP, et coll.** Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with phenylketonuria. *BMC Public Health* 2014;14:1243.
- **Daly A, Evans S, Chahal S, et coll.** Glycomacropeptide: long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):44.
- **Das AM, Goedecke K, Meyer U, et coll.** Dietary habits and metabolic control in adolescents and young adults with phenylketonuria: self-imposed protein restriction may be harmful. *JIMD Rep* 2014;13:149-58.
- **Dépistage néonatal Ontario.** [En ligne. Page consultée le 11 novembre 2022] Disponible à : <https://www.newbornscreening.on.ca/en/disease/phenylketonuria-pku>
- **Food and Drug Administration (FDA).** Janvier 2019. Rare diseases: Common issues in drug development - Guidance for industry (draft, revision 1). Disponible à : <https://www.fda.gov/media/119757/download>
- **Food and Drug Administration (FDA).** Mars 2019. Enrichment strategies for clinical trials to support determination of effectiveness of human drugs and biological products - Guidance for industry. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/121320/download>
- **Gassió R, Campistol J, Vilaseca MA, et coll.** Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? *Acta Paediatr* 2003;92(12):1474-8.
- **Harding CO, Amato RS, Stuy M, et coll.** Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab* 2018;124(1):20-26.
- **Haute Autorité de Santé (HAS).** Mai 2018. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) – Phénylcétonurie. Filière Maladies Rares G2M. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/phenylcetonurie_-_pnds.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Kuvan^{MC}. Phénylcétonurie. Québec. Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Kuvan_2017_10.pdf
- **Institut national de santé publique du Québec (INSPQ).** Décembre 2005. Rapport d'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/484-RapportDepistageSanguin.pdf>
- **Koch R, Burton B, Hoganson G, et coll.** Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002;25(5):333-46.
- **Lah M, McPheron M.** Palyzqiq clinic: One year and 43 patients later. *Mol Genet Metab* 2021;133(3):250-56.
- **MacLeod, E., Ney, D.** Prise En Charge Nutritionnelle De La Phénylcétonurie. *Annales Nestlé (Ed. française)* 68, no. 2 (2010): 60-71.
- **Ney DM, Gleason ST, van Calcar SC, et coll.** Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(1):32-9.
- **Proserpio C, Pagliarini E, Zuvadelli J, et coll.** Exploring drivers of liking of low-phenylalanine products in subjects with phenylketonuria using check-all-that-apply method. *Nutrients.* 2018;10(9):1179.
- **Romani C, Palermo L, MacDonald A, et coll.** The impact of phenylalanine levels on cognitive outcomes in adults with phenylketonuria: Effects across tasks and developmental stages. *Neuropsychology.* 2017;31(3):242-54.
- **Santé Canada.** Juillet 2011. Ligne directrice - E10: Choix d'un groupe témoin et questions connexes dans le cadre des essais cliniques. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/choix-groupe-temoin-questions-connexes-cadre-essais-cliniques-theme.html>
- **SriBhashyam S, Marsh K, Quartel A, et coll.** A benefit-risk analysis of pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A study of patients' preferences. *Mol Genet Metab Rep* 2019 Aug 30;21:100507.
- **Thomas J, Levy H, Amato S, et coll.** Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab* 2018;124(1):27-38.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, et coll.** Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr* 2009;89(4):1068-77. Erratum in: *Am J Clin Nutr*. 2010 Apr;91(4):1072.
- **van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et coll.** The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):162.
- **Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et coll.** Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014;16(2):188-200.
- **Vucko ER, Havens KE, Baker JJ, et coll.** Pegvaliase dose escalation to 80 mg daily may lead to efficacy in patients who do not exhibit an optimal response at lower doses. *Mol Genet Metab Rep* 2022;32:100905.
- **Viau K, Wessel A, Martell L, et coll.** Nutrition status of adults with phenylketonuria treated with pegvaliase. *Mol Genet Metab* 2021;133(4):345-51.
- **Walter JH, White FJ.** Blood phenylalanine control in adolescents with phenylketonuria. *Int J Adolesc Med Health* 2004;16(1):41-5.
- **Zori R, Ahring K, Burton B, et coll.** Long-term comparative effectiveness of pegvaliase versus standard of care comparators in adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2019;128(1-2):92-101.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).