



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

Avril 2017

<b>Médicament</b>	Phénylbutyrate de glycérol (Ravicti)
<b>Indication</b>	Comme agent de liaison de l'azote dans la prise en charge à long terme des troubles du cycle de l'urée chez l'adulte et l'enfant de deux ans ou plus lorsque le trouble ne peut être maîtrisé par la seule restriction des protéines alimentaires ou supplémentation en acides aminés.
<b>Demande d'inscription</b>	Conformément à l'indication
<b>Forme pharmaceutique</b>	Liquide à 1,1 g/ml destiné à la voie orale
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 18 mars 2016
<b>Fabricant(s)</b>	Horizon Pharma

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que tout ait été mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée par l'ACMTS dans le document à la date de sa publication, l'ACMTS n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires, ou de tout tiers fournisseur d'information.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

# SOMMAIRE

## Introduction

Les anomalies du cycle de l'urée découlent de mutations génétiques qui entraînent l'inactivation complète ou partielle de l'une ou l'autre des cinq enzymes du cycle de l'urée, soit la carbamyl phosphate synthétase I (CPSI), l'ornithine transcarbamylase (OTC), l'arginosuccinate synthétase (ASS), l'arginosuccinate lyase ou l'arginase, du cofacteur N acétylée glutamate synthétase ou des deux transporteurs, l'ornithine et la citrine. L'incidence des troubles du cycle de l'urée est estimée d'une naissance sur 22 179 à une naissance sur 53 717. Aux États-Unis, la plus récente estimation veut que l'incidence soit d'une naissance sur 35 000. L'on estime qu'environ 11 nouveaux cas seront diagnostiqués chaque année au Canada. L'incidence du déficit d'activité de l'OTC (une naissance vivante sur 50 500) est plus élevée que celles des autres troubles du cycle de l'urée. Les anomalies du cycle de l'urée, en raison de l'altération du métabolisme de l'azote, peuvent provoquer de l'hyperammoniémie susceptible de mettre en péril la vie du malade ou de causer des lésions neurologiques permanentes en l'absence de traitement. Le traitement devrait s'amorcer dès la suspicion d'un trouble du cycle de l'urée, en parallèle à l'évaluation diagnostique.

Les buts de la prise en charge à long terme des troubles du cycle de l'urée consistent à préserver le développement normal, à prévenir l'hyperammoniémie et à maintenir une bonne qualité de vie. Pour ce faire, la prise en charge comprend un régime alimentaire pauvre en protéines (et parfois la supplémentation en acides aminés et autres nutriments essentiels), la pharmacothérapie destinée à favoriser l'élimination de l'azote issu des processus de dégradation et la greffe de foie dans certains cas. Le phénylbutyrate de sodium (NaPB) est le principal médicament utilisé dans la prise en charge à long terme des troubles du cycle de l'urée; toutefois, il est réputé pour diminuer l'appétit, perturber le goût, produire une mauvaise odeur corporelle et provoquer un dysfonctionnement menstruel, voire de l'aménorrhée. Dernièrement, l'on a autorisé l'usage du phénylbutyrate de glycérol (GPB) (Ravicti) comme traitement de chélation de l'azote. C'est un triglycéride contenant trois molécules d'acide phénylbutyrique. Son principal métabolite, l'acide phénylacétique, se conjugue à la glutamine par acétylation au foie et aux reins pour former la phénylacétylglutamine qui est excrétée par les reins. Il s'administre par la voie orale à une dose quotidienne totale allant de 4,5 ml/m<sup>2</sup> à 11,2 ml/m<sup>2</sup> (5,0 g/m<sup>2</sup> à 12,4 g/m<sup>2</sup>). Pour le patient traité auparavant par le NaPB, la dose quotidienne totale de GPB est calculée en fonction de la dose quotidienne totale de NaPB.

L'objectif de la présente revue systématique consiste à examiner les effets bénéfiques et les effets néfastes du GPB comme agent de liaison de l'azote en appoint au régime alimentaire faible en protéines et à la supplémentation alimentaire dans la prise en charge des troubles du cycle de l'urée chez l'adulte et l'enfant de deux ans ou plus.

## Résultats et interprétation

### Études retenues

L'étude HPN-100-006 est un essai clinique de non-infériorité de phase III, multicentrique, randomisé, à double insu, en chassé-croisé et comparatif avec traitement de référence, conforme aux critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique. Le principal objectif de l'étude consiste à évaluer la non-infériorité du GPB par rapport au NaPB en mesurant le taux d'ammoniac sanguin d'adultes présentant un trouble du cycle de l'urée. La population à l'étude se compose d'adultes présentant un trouble du cycle de l'urée avéré sur la foi d'un diagnostic et traités par le NaPB à une dose stable (dose moyenne au moment de référence de 14,54 ± 6,808 g par jour [moyenne ± écart type])

pendant une semaine à tout le moins avant l'admission à l'étude. L'étude a exclu les patients dont le taux d'ammoniac était  $\geq 100 \mu\text{mol/l}$  ou qui présentaient des signes et des symptômes indicateurs d'hyperammoniémie durant les deux semaines précédant la sélection ou toute anomalie clinique ou biochimique ou trouble médical qui auraient posé un risque accru si le patient avait participé à l'étude. Les patients admissibles sont répartis de manière aléatoire dans deux groupes de traitement à double insu : groupe A — deux semaines de traitement par le NaPB, puis deux semaines de traitement par le GPB; groupe B — deux semaines de traitement par le GPB, puis deux semaines de traitement par le NaPB. La dose du GPB est calculée en fonction de la dose de NaPB déterminée pour chaque patient par le chercheur. La dose maximale autorisée de GPB est de 17,4 ml par jour, soit l'équivalent de 20 g de NaPB par jour. La dose de NaPB est déterminée par le chercheur à l'entrevue de sélection en fonction de divers facteurs, dont la gravité du déficit enzymatique et le régime alimentaire. La dose maximale est de 600 mg/kg par jour pour le patient de moins de 20 kg et de 13 g/m<sup>2</sup> par jour pour le patient de 20 kg ou plus. Pour des motifs d'innocuité, il n'y a pas de période d'élimination entre les traitements. Le principal résultat d'intérêt est la moyenne de la surface sous la courbe en 24 heures (SSC<sub>0-24</sub>) de l'ammoniémie les jours 14 et 28. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité sont le taux sanguin maximal d'ammoniac (C<sub>max</sub>) observé pendant le traitement par le NaPB et pendant le traitement par le GPB et le pourcentage des taux sanguins d'ammoniac au-dessus de la limite supérieure de l'écart normal pendant le traitement par le NaPB et pendant le traitement par le GPB. Sont évalués également le nombre et la gravité des crises d'hyperammoniémie. Les paramètres d'intérêt sur le plan de l'innocuité sont les incidents indésirables, les incidents indésirables graves et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables. En tout et pour tout, 46 patients sont répartis de manière aléatoire dans les groupes d'intervention et 44 patients sont présents au terme de l'étude. L'observance thérapeutique est excellente dans les deux groupes comme en témoigne le fait que respectivement 97,7 % et 100 % des patients font preuve d'une observance minimale de 80 % au traitement par le NaPB et à celui par le GPB.

### **Efficacité**

Aucun décès ne survient durant l'étude HPN-100-006.

Aucun des patients n'a connu de crise d'hyperammoniémie au cours du traitement par le GPB. Un patient a subi une crise d'hyperammoniémie durant le traitement par le NaPB.

Dans la population prévue au protocole, les valeurs moyennes de la SSC<sub>0-24</sub> de l'ammoniémie sont de 12 % moindres avec le GPB qu'avec le NaPB (respectivement  $868,29 \pm 668,145 \mu\text{mol/heure/l}$  et  $985,47 \pm 873,578 \mu\text{mol/heure/l}$ ). Le GPB est non inférieur au NaPB comme en témoigne la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % du rapport des moyennes géométriques de la SSC<sub>0-24</sub> de l'ammoniémie du GPB et du NaPB de 1,030 qui se situe en deçà de la marge de non-infériorité de 1,25 déterminée au préalable. Les résultats dans la population vue sous l'angle de l'intention de traiter sont du même ordre.

Les valeurs de la C<sub>max</sub> d'ammoniac en 24 heures sont moindres avec le traitement par le GPB qu'avec le traitement par le NaPB. Dans la population vue sous l'angle de l'intention de traiter, les valeurs moyennes de la C<sub>max</sub> d'ammoniac sont de 14 % moindres avec le GPN qu'avec le NaPB (respectivement  $60,94 \pm 46,213 \mu\text{mol/l}$  et  $70,83 \pm 66,71 \mu\text{mol/l}$ ). La différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative.

Le nombre de prélèvements où le taux sanguin d'ammoniac dépasse la limite supérieure de l'écart normal est du même ordre pour le traitement par le GPB et le traitement par le NaPB dans la population vue sous l'angle de l'intention de traiter (respectivement 35,6 % et 36,2 %).

L'étude HPN-100-006 n'évalue pas le développement cognitif, les aspects anthropométriques et la qualité de vie liée à la santé.

Selon les constatations de trois études non comparatives de longue durée en mode ouvert, l'effet du GPB sur l'ammoniémie et le taux de glutamine persiste tant chez les enfants que chez les adultes après un an de traitement. De plus, le nombre de crises d'hyperammoniémie par patient diminue par comparaison avec le nombre crises 12 mois avant la sélection. La qualité de vie liée à la santé, mesurée par des instruments génériques, s'améliore chez les enfants, tandis qu'elle semble se détériorer chez les adultes. Les résultats des examens neuropsychologiques sont disparates d'une étude à une autre, d'un groupe d'âge à un autre et d'un instrument d'évaluation à un autre.

### **Effets néfastes**

Dans l'ensemble, la proportion de patients rapportant un incident indésirable est plus grande dans le groupe du GPB que dans le groupe du NaPB. La plupart des incidents indésirables sont d'intensité légère. Les troubles digestifs bas sont plus fréquents avec le GPB qu'avec le NaPB, alors que les troubles digestifs hauts sont plus fréquents avec le NaPB qu'avec le GPB. Deux patients ont subi un incident indésirable grave apparu au traitement : une gastroentérite aigüe pendant le traitement par le GPB pour l'un, une crise d'hyperammoniémie de grade 3 durant le traitement par le NaPB pour l'autre. Aucun patient n'a abandonné le traitement par le GPB, tandis qu'un patient a cessé le traitement par le NaPB pour cause d'hyperammoniémie le jour 1. Après le traitement par le GPB, des symptômes précis ayant trait au traitement du trouble du cycle de l'urée comme la baisse d'appétit et la mauvaise odeur corporelle ont diminué par rapport au moment de référence.

Dans les études de prolongation à long terme, presque tous les patients ont subi un incident indésirable après un an de traitement par le GPB. Les plus fréquents sont les infections, les infestations et les troubles digestifs.

### **Conclusion**

La revue systématique couvre un essai clinique comparatif randomisé (ECR) de phase III, à double insu et en chassé-croisé mené aux États-Unis et au Canada pour évaluer la non-infériorité du GPB par rapport au NaPB dans le traitement de troubles du cycle de l'urée chez des adultes. L'étude HPN-100-006 a recruté des patients présentant un trouble du cycle de l'urée relevant d'un déficit d'activité de l'enzyme CPS1, OTC ou ASS à qui l'on a prescrit une restriction des protéines alimentaires ou une supplémentation en acides aminés. Ces patients devaient être traités par le NaPB à une dose stable pendant une semaine à tout le moins avant l'admission à l'étude. En tout et pour tout, 46 patients sont répartis de manière aléatoire dans les groupes d'intervention : deux semaines de traitement par le NaPB, puis deux semaines de traitement par le GPB et deux semaines de traitement par le GPB, puis deux semaines de traitement par le NaPB; 44 d'entre eux pourront être évalués. Les résultats de cette étude indiquent que le GPB est non inférieur au NaPB quant à la maîtrise du taux d'ammoniac, mesurée par la SSC<sub>0-24</sub> de l'ammoniémie aux moments d'évaluation prévus dans l'étude, conformément à la marge de non-infériorité de 1,25 déterminée au préalable. L'effet du GPB du point de vue des valeurs maximales du taux sanguin d'ammoniac et du pourcentage des prélèvements où le taux d'ammoniac dépasse la limite supérieure de l'écart normal est comparable à celui du NaPB. Toutefois,

l'interprétation des résultats est limitée du fait qu'il n'y a pas d'écart minimal d'importance clinique établi pour évaluer la variation du taux d'ammoniac. Aucun des patients n'a connu de crise d'hyperammoniémie au cours du traitement par le GPB, alors qu'un patient a subi une crise d'hyperammoniémie durant le traitement par le NaPB; ce traitement a été cessé. L'étude n'évalue pas le développement cognitif ni la qualité de vie liée à la santé. Selon le compte rendu des patients, le risque d'incidents indésirables est plus grand avec le GPB qu'avec le NaPB. Les incidents sont d'intensité légère en général. Les troubles digestifs bas sont plus fréquents avec le GPB qu'avec le NaPB, alors que les troubles digestifs hauts sont plus fréquents avec le NaPB qu'avec le GPB. Une crise d'hyperammoniémie motivant l'arrêt de traitement survient dans le groupe du NaPB. Après le traitement par le GPB, les patients notent que des symptômes précis ayant trait au traitement du trouble du cycle de l'urée comme la baisse d'appétit et la mauvaise odeur corporelle ont diminué.

Selon les constatations des trois études non comparatives de longue durée en mode ouvert, l'effet du GPB sur l'ammoniémie et le taux de glutamine persiste tant chez les enfants que chez les adultes après un an de traitement. De plus, le nombre de crises d'hyperammoniémie par patient diminue par comparaison avec le nombre crises 12 mois avant la sélection. Presque tous les patients ont subi un incident indésirable après un an de traitement par le GPB. L'interprétation des résultats de ces études est difficile en raison des nombreuses limites importantes ayant trait notamment au plan d'étude, à la taille de l'échantillon et à la durée de l'étude.

**TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE HPN-100-006**

	GPB (N = 44)	NaPB (N = 45)
<b>Efficacité<sup>a</sup></b>		
<b>SSC<sub>0-24h</sub> en µmol/heure/l (population prévue au protocole<sup>b</sup>)</b>		
Moyenne, ÉT	868,29 (668,15)	985,47 (873,58)
Différence moyenne entre le GPB et le NaPB (ÉT)	-117,18 (584,22)	
Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	0,90 (0,792 à 1,030)	
Valeur P <sup>c</sup>	0,196	
<b>C<sub>max</sub> en 24 h en µmol/l (population selon le principe de l'intention de traiter)</b>		
Moyenne, ÉT	60,94 (46,21)	70,83 (66,71)
Différence moyenne entre le GPB et le NaPB (ÉT)	-9,89 (43,10)	
Valeur P	0,135	
<b>Pourcentage des valeurs d'ammoniémie qui dépassent la limite supérieure de l'écart normal (population selon le principe de l'intention de traiter)</b>		
Nombre de prélèvements > limite supérieure de l'écart normal (%) <sup>d</sup>	122 (35,6)	125 (36,2)
<b>Effets néfastes</b>		
<b>N</b>	44	45
<b>Décès</b>	0	0
<b>II, n (%)</b>	27 (61,4)	23 (51,1)
<b>IIG, n (%)</b>	1 (2,3)	1 (2,2)
<b>ACEI, n (%)</b>	0	1 (2,2)

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; ÉT = écart type; GPB = phénylbutyrate de glycérol; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; NaPB = phénylbutyrate de sodium; SSC = surface sous la courbe.

<sup>a</sup>Les résultats sont présentés en fonction du traitement; donc, les données de la semaine deux et de la semaine quatre sont combinées si elles ont trait au même groupe de traitement.

<sup>b</sup>Population prévue au protocole : GPB, N = 43; NaPB, N = 43.

<sup>c</sup>Valeur P de la comparaison entre les groupes.

<sup>d</sup>Les prélèvements à tous les moments d'évaluation les jours 14 et 28 ont été analysés.