

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****PHEBURANE** (phénylbutyrate de sodium)**Progrès thérapeutique mineur par rapport à AMMONAPS dans la prise en charge des désordres du cycle de l'urée****L'essentiel**

- ▶ PHEBURANE a l'AMM en traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée par déficit en carbamylphosphate synthétase, en ornithine transcarbamylase ou en argininosuccinate synthétase, dans toutes leurs formes (néonatale ou de révélation tardive) avec antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.
- ▶ C'est une nouvelle forme orale de phénylbutyrate de sodium, développée dans le but de masquer l'odeur et le goût d'AMMONAPS, qui contient le même principe actif.

**Stratégie thérapeutique**

- Les désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase, sont des maladies métaboliques très rares. Leur prise en charge nécessite un traitement des crises aiguës d'hyperammonémie et un traitement au long cours dès le diagnostic posé.
- Le traitement de fond comprend les mesures suivantes :
  - Régime diététique hypoprotidique très strict : pesée des aliments pour calculer l'apport en protéines, aliments spéciaux sans protéines (ADDFMS).
  - Supplémentation en vitamines et minéraux.
  - Supplémentation orale en arginine (la synthèse *de novo* n'étant plus assurée) ou en citrulline en cas de déficit en carbamylphosphate synthétase ou ornithine transcarbamylase.En complément des mesures ci-dessus, le phénylbutyrate de sodium par voie orale est ajouté au long cours en cas de déficit enzymatique.
- Une transplantation hépatique peut être proposée aux enfants ayant une forme néonatale de déficit en carbamylphosphate synthétase ou en ornithine transcarbamylase.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

PHEBURANE est administré en complément d'un régime hypoprotidique, autant dans les formes néonatales (révélées dans les 28 premiers jours de vie) que dans les formes « tardives » (dès le 1<sup>er</sup> mois de vie). Il peut être administré dès les premiers jours de vie et a une meilleure acceptabilité qu'AMMONAPS, qui est à base du même principe actif. PHEBURANE ne peut pas être administré tel quel ou par sonde nasogastrique ou gastrostomie.

**Données cliniques**

- Une étude a montré la bioéquivalence de PHEBURANE par rapport à AMMONAPS.
- Les données chez le volontaire sain suggèrent une meilleure acceptabilité de PHEBURANE par rapport à AMMONAPS.
- On dispose également des données du suivi de l'ATU de cohorte portant sur 17 patients ne pouvant pas avaler les comprimés d'AMMONAPS (patients traités par AMMONAPS granulés), ou refusant le traitement par AMMONAPS granulés ou comprimés. La dose prescrite moyenne de phénylbutyrate de sodium était de  $4,4 \pm 2,7$  g/j. Aucun des 17 patients sous PHEBURANE n'a rapporté de vomissements. Un total de 4/17 patients antérieurement sous AMMONAPS a rapporté des vomissements lors de la prise du médicament. Sur les 17 patients, le nombre total d'épisodes d'hyperammonémie dans les 6 mois précédant la mise sous PHEBURANE était de 10 rapportés chez 6 patients, soit 1 à 3 épisodes par patient. Aucun épisode d'hyperammonémie n'a été rapporté sous PHEBURANE. Aucune mesure objective de l'observance de PHEBURANE n'a été faite dans le cadre de l'ATU.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par PHEBURANE est important dans l'indication de l'AMM.
- Compte tenu :
  - de la formulation galénique permettant de masquer le mauvais goût du phénylbutyrate de sodium ;
  - des données cliniques de suivi de 17 patients traités par PHEBURANE dans le cadre de son ATU, mettant en évidence moins de vomissements et de décompensations hyperammonémiques sous PHEBURANE en comparaison avec AMMONAPS ;PHEBURANE apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV) par rapport à AMMONAPS, dans la prise en charge au long cours, en traitement adjuvant, des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

---

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

