



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament en vue
du remboursement et/ou pour
une demande d'autorisation d'accès
précoce

Validé par la CEESP et la CT les 8 et 9 nov. 22

Mise à jour mars 2024

Sommaire

Introduction	3
NOTE IMPORTANTE	4
Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS. Erreur ! Signet non défini.	
Médicament sur lequel porte cette contribution	5
1. Questionnaire – Partie A	6
1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie	6
1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients	6
1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants	11
1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)	14
1.3. Le médicament évalué	21
1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire	22
1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)	23
1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :	23
1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement	24
1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?	24
1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation	24
1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation	26
2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)	27
2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce	27
2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé	31
2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir	32
2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données	33
3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition	34
4. Questionnaire – Partie D : Synthèse	35
5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques	37
6. Questionnaire – Partie F : Méthodes	39

Introduction

La Commission de la transparence de la HAS a notamment pour mission de rendre des avis :

- en vue du remboursement sur demande des fabricants de médicaments. Ces avis « en vue du remboursement », favorables ou défavorables, sont transmis au Ministère de la Santé qui devra en décider.
- au sujet des demandes d'autorisation d'accès précoce, également à la demande des industriels, pour une prise en charge immédiate et intégrale d'un produit qui n'est pas encore remboursé. C'est sur la base de cet avis que le Collège de la HAS émet la décision finale.

La HAS dispose de toutes les données médico-scientifiques, mais ne peut pas par elle-même donner les arguments de réflexion du point de vue des patients ou usagers concernés.

C'est pourquoi vous êtes invité(e)s à contribuer aux évaluations.

La Commission d'évaluation économique et de santé publique rend un avis économique sur certains de ces médicaments. La présente contribution lui sera transmise systématiquement.

L'équipe du « service engagement des usagers » se tient toujours à votre disposition pour toute question ou échange. Contact : contact.contribution@has-sante.fr / 01 55 93 71 18.



Toutes les associations ou groupes représentant les usagers du système de santé peuvent utiliser ce questionnaire.

Vous pouvez consulter les informations publiées destinées aux associations et de patients et d'usagers sur la page internet dédiée du site internet de la HAS.

Lors des premières fois, il peut être utile de recevoir des explications : il y a toujours un interlocuteur dédié pour vous répondre, vous orienter ou échanger avec vous par mail (contact.contribution@has-sante.fr) ou par téléphone (01 55 93 71 18). C'est le service Engagement des usagers qui vous répondra : il s'agit d'une équipe qui est à votre écoute.

Pour des informations détaillées sur les principes d'évaluation des médicaments par la Commission de la transparence, vous pouvez consulter les doctrines d'évaluation [en vue du remboursement](#) et [en vue d'une autorisation d'accès précoce](#). Cette lecture spécialisée n'est pas nécessaire pour remplir ce questionnaire.

NB : pour simplifier la lecture, le masculin est utilisé dans les phrases de ce questionnaire – ceci est simplement une convention de rédaction dans le présent document. [La HAS promeut l'inclusion et l'égalité sur tous les plans, y compris de genre et de sexe.](#)

Note importante

Les questions de ce formulaire ne sont pas contraignantes. Elles ont pour but de vous orienter si vous les trouvez pertinentes.

Si vous le souhaitez, vous pouvez n'utiliser que les cadres « Autres » qui peuvent être agrandis autant que nécessaire.

Seules les questions de la partie administrative tout au début de ce questionnaire sont obligatoires

La CT souligne l'intérêt de disposer d'informations spécifiques à toutes les tranches d'âges, en particulier les enfants et les adolescents.

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial : Sephience

Dénomination commune internationale (DCI) : sepiapterin

Sepiapterin

Nom(s) commercial(s) associé(s) : [SEPHIENCE](#)

DCI (Dénomination Commune Internationale) : **sepiapterin**

Type de produit : **Composant/substance**

Code/synonymes : **PTC923 ; CNSA-001**

Type de production : **Chimie de synthèse / extraction**

Formule chimique ou description : **(S)-2-amino-6-(2-hydroxypropanoyl)-7,8-dihydropteridin-4(3H)-one**

Figure 1 Extrait du site Ophanet pour la DCI

Indication pour l'évaluation d'un médicament en vue de remboursement ou d'autorisation d'accès précoce :

Voici les indications, telles qu'indiquées au sein de la partie 1.3.1

1) Indication demandée pour le remboursement de droit commun : « *Sephience est indiqué dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les patients adultes et pédiatriques atteints de phénylcétonurie (PCU) »*

2) Indication demandée pour l'accès précoce : « *SEPHIENCE est indiqué pour le traitement des patients pédiatriques et adultes atteints de PCU et ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux de Phé >360 µmol/L jusqu'à 12 ans et >600 µmol/L à partir de 12 ans) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles »*

Cette contribution porte sur une évaluation (cocher la case correspondante ou les deux cases le cas échéant) :

Pour mémoire, cette information figure en regard du nom du médicament sur la page dédiée aux contributions sur le site de la HAS.

En vue du remboursement de droit commun

Pour une demande d'autorisation d'accès précoce

1. Questionnaire – Partie A

1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie

1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des 'groupes', par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc. :

- Fatigue intellectuelle ou physique*
- Activités de la vie quotidienne*
- Mobilité/déplacement*
- Chez l'enfant : impact sur la croissance et le développement psychomoteur – Scolarité, activités sportives et ludiques, etc.*
- Vie professionnelle – Capacité de travail*
- Vie affective*
- Vie sexuelle*
- Vie sociale*
- Impacts psychologiques*
- Douleur*
- Aspects financiers*
- Autres aspects*

Ainsi, concernant la partie 1.1 sur l'impact de la maladie sur la personne concernée et ses proches, il n'est pas nécessaire de rappeler ce qu'est la maladie ou d'effectuer une revue de la littérature. Cette partie est consacrée aux conséquences essentielles de la maladie sur la qualité de vie des personnes concernées ou de leurs proches et les traitements actuels lorsqu'ils existent. Voici par ailleurs plusieurs points d'attention ci-dessous concernant les parties 1.3.2, 2.1 et 2.2. Dans la partie 1.3.2, la HAS encourage les associations de patients et groupes d'usagers à recueillir auprès des patients leur expérience du médicament concerné dans le cadre d'essais cliniques ou d'accès compassionnel antérieurs. Pour plus d'informations sur l'accès compassionnel, veuillez-vous rendre sur le site de l'ANSM. Si votre association de patients ou groupe d'usagers ne dispose pas de retour d'expérience sur le médicament évalué, votre contribution se concentrera sur le vécu de la maladie et des traitements actuellement autorisés et disponibles, ainsi que les attentes et craintes des associations de patients et groupes d'usagers vis-à-vis de nouveaux traitements. Vous trouverez plus d'informations sur les médicaments autorisés sur les sites de l'EMA et de l'ANSM.

Quels sont les impacts de la maladie sur les patients ?

Afin de répondre à cette question, et plus généralement à cette consultation, nous avons organisé deux enquêtes pour récolter les avis et témoignages de 1) nos adhérents et abonnés numériques (des patients PCU et des proches de patients), ainsi que 2) de notre Conseil Médical (professionnels de santé experts dans la prise en charge de la phénylcétonurie (PCU) et exerçant dans des Centres de Références Maladies Rares en France). Le détail de la méthodologie de ces enquêtes est donné en fin de document, dans la partie F.

Pour étudier cette question, nous avons utilisé un multi-choix (avec possibilité du choix « autre » en texte libre).

69 patients PCU ont répondu avec cette répartition :

Impacts de la maladie sur les patients - fréquence des thèmes

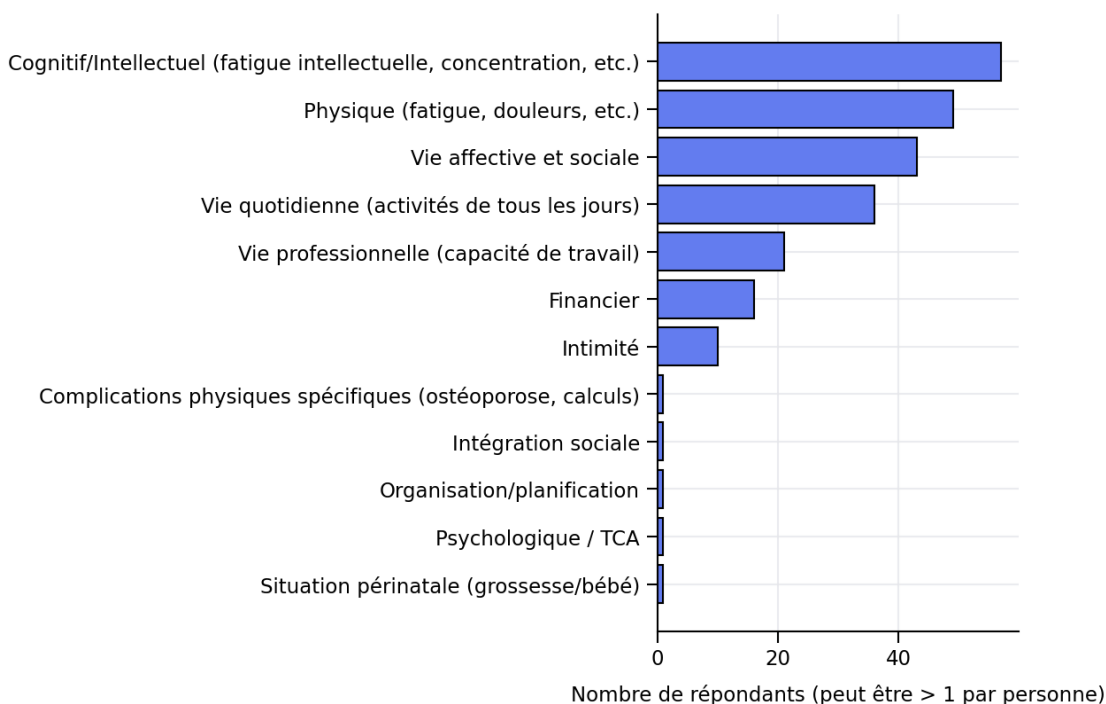


Figure 2 : Analyse des réponses des 69 patients PCU à la question de l'impact de la maladie sur leur vie, au sein de notre sondage réalisé en vue de cette consultation

Avant toute chose, il est important de préciser que les éléments ci-dessous décrivent l'impact de la phénylcétonurie (PCU) chez des patients disposant des traitements actuels (régime hypoprotidique strict, acides aminés, et éventuellement saproptérine), tels que décrits au point 1.2. Il s'agit donc des conséquences de la maladie lorsqu'elle est partiellement ou totalement contrôlée. Ces impacts ne reflètent en aucun cas la sévérité complète de la PCU non traitée : laissée sans prise en charge, cette maladie entraîne des atteintes neurologiques majeures, souvent irréversibles.

Historiquement, avant l'introduction du régime alimentaire strict dès les premiers jours de vie, les nourrissons présentant une PCU développaient rapidement une déficience intellectuelle sévère,

des troubles moteurs, des convulsions, des troubles graves du comportement, ainsi qu'une atteinte durable de la substance blanche cérébrale. La PCU non traitée était l'une des principales causes d'handicap intellectuel évitable, ce qui a motivé la mise en place du dépistage néonatal au début des années 1970. Grâce aux traitements actuels, ces complications sévères sont aujourd'hui largement prévenues.

Il convient également de rappeler que, jusqu'à une période relativement récente, le régime alimentaire était très souvent totalement relâché à l'âge adulte (alors que les recommandations actuelles font état d'un régime à vie), ce qui a conduit à perdre la trace d'une partie importante de la génération adulte PCU. Beaucoup de ces adultes — n'ayant plus suivi de régime depuis des années — ne sont aujourd'hui en contact ni avec leur médecin, ni avec l'association, souvent en raison d'un retrait volontaire du "monde de la PCU" après des années de contraintes. De ce fait, nous ne disposons pas de témoignages provenant de cette population adulte historiquement "perdue de vue", qui a potentiellement subi des impacts importants de la maladie non contrôlée mais qui ne participe plus aux réseaux associatifs ou médicaux.

Dans la population PCU actuelle, donc traitée et suivie, la maladie exerce tout de même un impact multidimensionnel profond. Il en ressort des 69 réponses recueillies auprès de patients PCU au sein de nos adhérents et abonnés numériques que la phénylcétonurie (PCU) touche de façon prédominante les fonctions cognitives, citées par 83 % des répondants, avec une fatigue intellectuelle importante, des difficultés de concentration et une baisse de l'attention au quotidien. Ce fardeau cognitif, se traduit par un « brouillard mental », une lenteur de réflexion et des troubles de la concentration. L'analyse par tranche d'âge montre que chez les jeunes adultes (20-25 ans), l'impact est prioritairement scolaire (besoin d'aménagement par exemple), tandis que chez les adultes plus âgés, il devient fonctionnel, pouvant aller jusqu'à une incapacité de travail ou des difficultés à conduire.

Ces altérations sont très fréquemment associées à une fatigue et des douleurs physiques (71 %), formant avec elles la combinaison la plus courante (déclarée conjointement par près de 60 % des personnes). La maladie affecte également la vie affective et sociale (62 %), souvent fragilisée par la baisse d'énergie, l'irritabilité, une hypersensibilité liée aux fluctuations des taux, ou les limitations imposées par le régime, ainsi que la vie quotidienne, impactée chez plus d'un patient sur deux à travers une diminution de la capacité à accomplir les activités usuelles (52 %). Les répercussions s'étendent aussi au travail (30 %), avec une diminution de la capacité professionnelle liée aux troubles cognitifs et à la fatigue, et, dans une moindre mesure, à la sphère financière, affectée chez un quart des répondants par les coûts indirects et les contraintes logistiques du suivi et du régime (23 %).

Enfin, l'analyse détaillée des réponses montre que chaque participant cite en moyenne 3 à 4 catégories d'impacts, ce qui confirme que le vécu de la maladie est rarement limité à une seule dimension mais s'exprime plutôt sous forme d'un poids cumulatif, combinant fatigue physique, difficultés cognitives, entrave à la vie sociale et altération de la vie quotidienne et professionnelle.

Afin de compléter cette réponse, nous avons également demandé aux répondants de décrire (via un texte libre), l'impact des taux de phénylalanine élevés dans leur vie quotidienne. Les répondants décrivent très fréquemment une altération cognitive, dominée par des difficultés de concentration, des troubles de la mémoire, une lenteur de réflexion ou un sentiment de « brouillard mental ». Cet état est décrit presque systématiquement d'une fatigue intense, de maux de tête ou de migraines, et d'une irritabilité accrue, qui peuvent entraîner des difficultés à gérer le quotidien, les relations sociales ou les tâches professionnelles. Les témoignages évoquent également des troubles émotionnels — anxiété, stress, hypersensibilité, parfois humeur dépressive — ainsi

«*Maux de tête, problèmes de concentration, problème de mémoire, problème d'attention, extrême fatigué, douleurs aux jambes, pas beaucoup de force.* » C.L., étudiante âgée de 25 ans, PCU

L'analyse des réponses du Conseil Médical (7 répondants) met en évidence une perception très cohérente avec celle des patients, bien que formulée avec un regard plus clinique. Les impacts les plus fréquemment cités concernent en premier lieu la vie affective et sociale (6/7), suivis de près par les atteintes cognitives/intellectuelles (5/7), notamment la fatigue intellectuelle, les difficultés attentionnelles et la baisse d'efficacité mentale. La vie quotidienne (4/7) et les dimensions physiques (fatigue, douleurs : 3/7) sont également beaucoup mentionnées, témoignant d'un retentissement global sur le fonctionnement et l'autonomie. Des impacts plus ciblés apparaissent ponctuellement, comme les aspects financiers, la vie professionnelle, ou encore la vie sexuelle, confirmant que la PCU affecte plusieurs sphères simultanément d'après un regard médical expert. Ainsi, comme dans les réponses des patients, les membres du Conseil Médical décrivent un impact multidimensionnel, la majorité citant plusieurs catégories d'atteintes pour un même patient profil, ce qui souligne la complexité du fardeau clinique associé à la PCU.

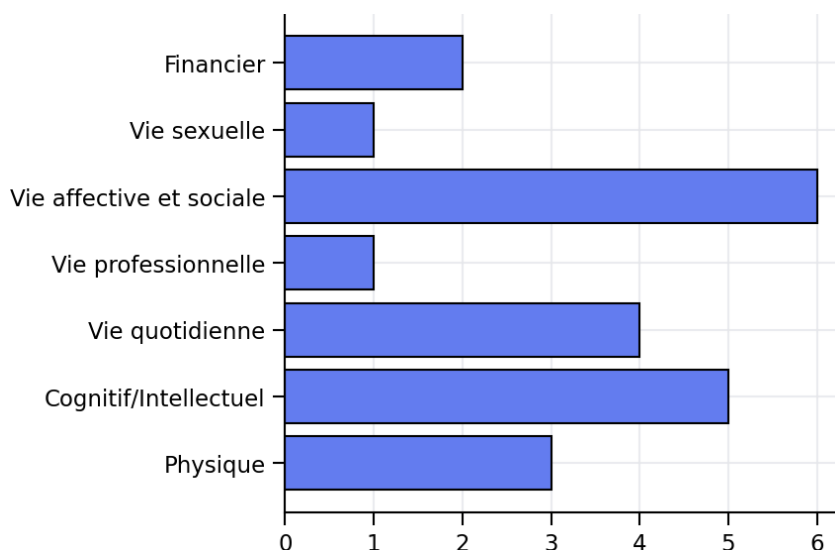


Figure 4 Analyse des réponses de notre Conseil Médical à la question de l'impact de la maladie sur la vie des patients, au sein de notre sondage réalisé en vue de cette consultation

Selon les membres du Conseil Médical, les taux de phénylalanine élevés entraînent principalement chez les patients des difficultés cognitives affectant l'attention, la mémoire, la concentration, la flexibilité mentale et les fonctions exécutives, tant chez les enfants (où cela peut compromettre les apprentissages) que chez les adultes, avec des répercussions directes sur les capacités de travail, l'organisation quotidienne et la poursuite de projets personnels. Ils rapportent également une irritabilité accrue, de l'énerverment, une fatigabilité importante et des troubles du sommeil, parfois associés à des manifestations neuropsychologiques plus marquées, comme des céphalées, une agitation, un syndrome dépressif ou des troubles neurologiques transitoires. Chez certains patients, ces perturbations psychologiques et comportementales — impulsivité, agressivité, indécision — rendent la gestion du quotidien plus difficile et altèrent la qualité de vie globale, même si tous les patients ne sont pas affectés avec la même intensité.

Connaissez-vous des questionnaires de recueil de données de qualité de vie ou d'autres mesures rapportés par les patients¹ qui vous semblent adaptés pour cette maladie ?

Non

Oui, lesquels ?

PKU-QOL (réponse fournie par notre Conseil Médical)

1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des « groupes », par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc.

- Fatigue intellectuelle ou physique*
- Activités de la vie quotidienne*
- Mobilité/déplacement*
- Problématique spécifique aux maladies génétiques impactant d'autres membres de la famille*
- Vie professionnelle – Capacité de travail*
- Vie affective*
- Vie sexuelle*
- Vie sociale*
- Impacts psychologiques*
- Aspects financiers*
- Autres aspects*

Quels sont les impacts de la maladie sur les proches ou les aidants ?

Les proches décrivent un impact très important et multiforme de la PCU sur leur vie quotidienne. La contrainte organisationnelle est la plus fréquemment mentionnée : gestion des repas, anticipation des sorties, contrôle permanent des apports alimentaires et des situations du quotidien, ce qui constitue une charge logistique majeure. À cela s'ajoute une charge mentale et cognitive élevée, liée à la vigilance constante, à la concentration nécessaire pour éviter les erreurs et à la fatigue intellectuelle accumulée. La maladie affecte également la vie affective et sociale du proche, limitant les interactions, les invitations et les activités spontanées. Les familles rapportent aussi un retentissement physique (fatigue, épuisement), des contraintes financières et, pour

¹ Parfois appelés PROMs. Les 'Patient reported outcomes measures' sont des questionnaires remplis par les patients eux-mêmes ou leurs proches pour mesurer des résultats de soins. Les PROMs permettent de détecter des changements de l'état de santé du patient, quelle que soit sa pathologie. Les questionnaires utilisés peuvent être génériques, utilisables quelle que soit la pathologie, ou spécifiques d'une pathologie.

certain, des impacts sur la vie professionnelle nécessitant des aménagements. Enfin, la charge émotionnelle peut toucher la vie intime ou générer du stress durable. Globalement, les répondants décrivent un fardeau quotidien lourd, combinant contraintes pratiques, vigilance continue et répercussions psychosociales.

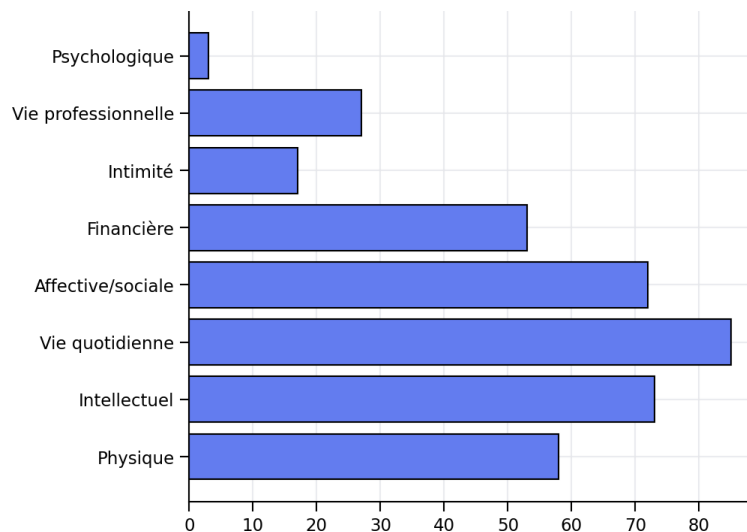


Figure 5 Analyse des réponses des 122 proches de patients PCU à la question de l'impact de la maladie sur leur vie, au sein de notre sondage réalisé en vue de cette consultation

Les proches (pour la plupart des parents d'enfants PCU) décrivent un impact très marqué des taux de phénylalanine élevés sur le quotidien familial. Lorsque les taux montent, les enfants deviennent souvent fatigués, irritables, « à fleur de peau », avec des difficultés de concentration, de mémorisation ou d'attention, ce qui complique les apprentissages et les interactions au quotidien. Beaucoup rapportent également des changements de comportement (hyperactivité, colère, agitation, crises émotionnelles, sautes d'humeur), parfois associés à des symptômes physiques tels que des maux de tête, troubles du sommeil ou douleurs.

Pour les parents, ces fluctuations sont une importante source de stress, faite d'inquiétude pour la santé neurologique de l'enfant, de culpabilité potentielle, de vigilance permanente et d'ajustements constants du régime alimentaire. Les réponses soulignent une charge mentale élevée, la nécessité d'anticiper chaque repas, la difficulté de maintenir un régime strict, et les contraintes liées au non-réponse à la saproptérine chez certains enfants. De nombreuses familles disent « vivre au rythme des taux », avec un sentiment de fatigue émotionnelle et organisationnelle face à un quotidien rendu fragile par le moindre écart, la maladie, les imprévus ou les périodes de croissance. A ce titre, les 122 proches répondants via le questionnaire décrivent un fardeau logistique et émotionnel lourd, révélant jusqu'à un sacrifice professionnel des mères (arrêts de travail prolongés, temps partiels, ou interruption de carrière) pour assurer la gestion sécuritaire des repas.

Maman d'une jeune fille de 11 ans, restée mère au foyer jusqu'à ses 10 ans pour m'occuper d'elle et de tous ses repas

Les membres du Conseil Médical soulignent d'abord l'atteinte de la vie quotidienne (5/7) – organisation des repas, courses, sorties et vacances – qui impose une logistique soutenue et des adaptations permanentes. Viennent ensuite la vie affective et sociale (4/7) et la vie professionnelle (3/7), témoignant d'un retentissement sur les relations et la disponibilité au travail. Des dimensions physiques (fatigue) et intellectuelles (charge mentale, concentration) sont aussi mentionnées (2/7 chacune), de même que la thématique organisation/temps dédié (2/7), tandis que les volets financier et vie sexuelle n'apparaissent qu'isolément (1/7 chacun).

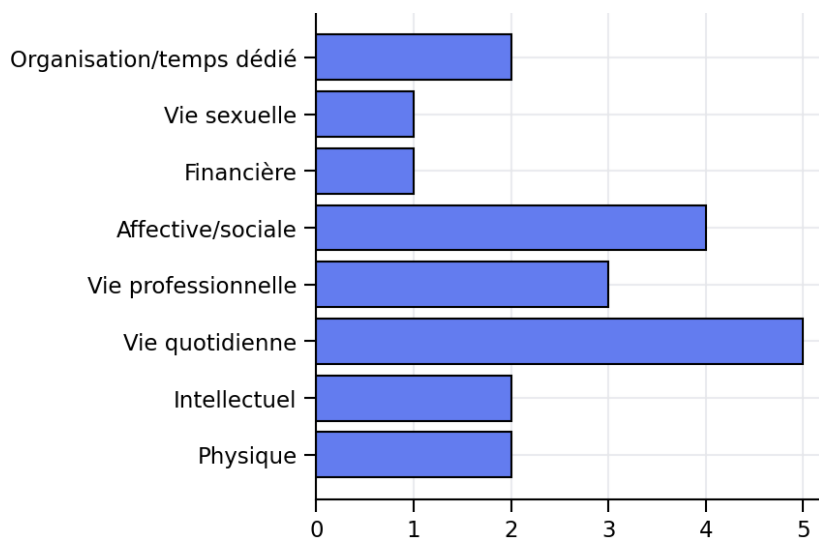


Figure 7 Analyse des 7 réponses du Conseil Médical à la question de l'impact de la maladie sur la vie des proches, au sein de notre sondage réalisé en vue de cette consultation

Selon le Conseil Médical, les taux élevés de phénylalanine chez un patient PCU entraînent pour les proches un stress important, parfois teinté de culpabilité, ainsi qu'une charge émotionnelle liée à l'irritabilité, la fatigabilité ou les difficultés neuropsychologiques du patient, qui exigent davantage de vigilance, d'aide à la décision et de soutien au quotidien.

1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)



Les informations demandées ici sont importantes pour la Commission de la transparence car elle évalue les nouveaux produits comparativement aux options thérapeutiques déjà disponibles. Les avis en vue du remboursement comportent notamment une gradation du progrès thérapeutique apporté par un nouveau médicament au regard des traitements actuellement disponibles ou de la prise en charge habituelle. C'est ce que l'on appelle « l'Amélioration du Service Médical Rendu » (ASMR). L'ASMR comporte cinq niveaux allant de « absente » (ASMR V) à « majeure » (ASMR I).



Merci de décrire principalement les traitements qui ont la même indication que le produit évalué (même maladie, même âge, même objectif, traitement donné au même stade d'évolution, par exemple en première intention ou après échec d'un autre traitement, etc.).

Donner une brève description de ces traitements, de leurs avantages et inconvénients, et de leur impact sur la qualité de vie (effets bénéfiques ou indésirables, facilité ou difficulté d'usage) et sur le parcours de soins du patient (hospitalisation, déplacements hors du domicile, fréquence des bilans liés au suivi du traitement, etc...).

Quels sont les traitements actuels utilisés dans l'indication mentionnée pour ce dossier ? Par exemple, médicaments, dispositifs médicaux, rééducation, soins supports, soutien psychologique, etc.

En France, deux traitements sont aujourd'hui disponibles pour la prise en charge de la phénylcétonurie : **le régime alimentaire strict restreint en phénylalanine et la saproptérine (Kuvan ou générique)**

1. Le régime alimentaire strict hypoprotidique (traitement de base pour tous les patients)

Le régime constitue le socle obligatoire du traitement de la PCU depuis plus de 60 ans. Il vise à maintenir les taux sanguins de phénylalanine dans la fourchette cible, définie pour chaque âge, afin de protéger le cerveau des effets neurotoxiques de la phénylalanine.

Chaque patient possède une tolérance individuelle à la phénylalanine (quantité quotidienne maximale pouvant être ingérée sans dépasser les taux recommandés). Cette tolérance doit être déterminée et ajustée régulièrement à l'aide de bilans sanguins. L'objectif est de ne pas dépasser cette tolérance, voire de la "saturer", surtout lors de l'enfance (les aliments autorisés sont alors être pesés précisément pour tenir compte de l'apport en phénylalanine journalière)

Dans ce régime, on classe les aliments en 3 classes :

- Autorisés en quantité limitée : principalement fruits, légumes, certaines boissons et aliments pauvres en protéines.
- Interdits : systématiquement (Viande, Poisson, Œufs) ou fréquemment interdits ou fortement limités selon la tolérance (Légumineuses, Céréales, Produits laitiers, Fruits à coque, ou tout aliment à fort taux de protéines)
- Autorisés à volonté : aliments hypoprotidiques spécialisés (pains, pâtes, biscuits, farines...) disponibles uniquement sur ordonnance. Ils permettent au patient de consommer des aliments « équivalents » aux aliments standards, mais dépourvus de protéines.

Ce régime décrit comme très lourd, chronophage, avec une charge mentale élevée pour les familles. Il nécessite une planification constante, anticipation dans les sorties, gestion des repas scolaires, pesées répétées, et adaptation permanente.

De ce fait, le suivi du régime est soumis aux aléas du quotidien et des problèmes qui peuvent survenir pour l'alimenter (gestion des repas, maladies, inaccessibilité du traitement en déplacement, rejet, etc.) ce qui peut conduire à des observances au traitement très différentes d'une personne à l'autre ou d'une période à l'autre, allant de totale à nulle.

2. La Saproptérine (KUVAN, ou générique)

Le second traitement disponible est à partir de saproptérine (comme le KUVAN ou générique équivalent), une forme synthétique du cofacteur tétrahydrobioptérine (BH4), cofacteur naturel de l'enzyme déficiente dans la PCU (la phénylalanine hydroxylase). Chez certains patients dits répondeurs au BH4, la prise de saproptérine augmente l'activité résiduelle de l'enzyme, permettant une meilleure dégradation de la phénylalanine, une augmentation de la tolérance alimentaire, une diminution des taux sanguins, et parfois un assouplissement partiel du régime.

Le statut « répondeur » doit être testé via une épreuve de charge ou une période d'essai contrôlée. Même chez les répondeurs, la saproptérine ne supprime pas le régime, mais peut l'alléger de manière significative.

Dans les 2 cas (régime alimentaire avec ou sans recours à la saproptérine), l'alimentation des patients est complétée par une prise d'Acides Aminés quotidienne dépourvus de phénylalanine, prescrits sur ordonnance. Ils permettent de compenser l'absence d'apport protéique lié aux nombreuses exclusions alimentaires et d'assurer les besoins nutritionnels essentiels. Ces mélanges sont généralement répartis en plusieurs prises quotidiennes et représentent, eux aussi, une contrainte importante du traitement.

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

Les patients et les proches soulignent avant tout que le régime strict, bien que contraignant, permet globalement de maintenir des taux de phénylalanine stables et donc de prévenir les effets neurologiques, d'assurer un bon développement et de vivre en meilleure santé. Beaucoup considèrent que son principal avantage est son efficacité médicale, parfois décrite comme un véritable « gilet de sauvetage » permettant d'éviter des conséquences lourdes. Pour certains, le fait que les produits hypoprotéidiques soient remboursés et accessibles constitue un soutien indispensable, rendant le traitement plus soutenable.

Chez les patients répondeurs à la saproptérine, le médicament apporte un avantage majeur : une augmentation de la tolérance, qui permet de manger davantage d'aliments variés et d'élargir le régime, parfois jusqu'à rendre la maladie « presque invisible ». Il offre aussi une meilleure qualité de vie sociale, en autorisant plus de spontanéité dans les repas et les sorties. Même lorsqu'il n'apporte qu'un gain partiel, ce gain est vécu comme une « chance » qui rend le quotidien plus flexible.

Cependant, un nombre important de réponses indiquent que la saproptérine ne fonctionne pas et que le régime reste lourd : dans ces cas, le seul bénéfice reconnu est de protéger la santé et de contrôler la maladie, malgré une charge mentale importante.

Pour le Conseil Médical, le principal avantage du régime diététique est son efficacité clairement démontrée depuis plusieurs décennies, permettant de contrôler durablement les taux de phénylalanine et d'assurer un bon pronostic à long terme. La saproptérine est perçue comme un traitement simple d'utilisation, qui élargit le régime chez les patients répondeurs, parfois jusqu'à supprimer totalement les restrictions alimentaires chez les répondeurs complets. Lorsqu'il fonctionne, il constitue une excellente alternative permettant d'améliorer considérablement la vie quotidienne. Globalement, les traitements disponibles offrent une maîtrise fiable des taux et une amélioration progressive de la prise en charge des personnes atteintes de PCU.

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

Les patients et leurs proches décrivent un quotidien extrêmement lourd, dominé par la rigidité du régime alimentaire et la charge mentale permanente liée au maintien de taux corrects. Le régime est perçu comme drastiquement restrictif, exigeant de tout peser, tout calculer, tout anticiper, sans aucune place pour l'imprévu. Cette organisation constante — repas, stocks, courses, cantine, voyages, invitations privées ou professionnelles — transforme chaque situation du quotidien en défi logistique, rendant les sorties spontanées, les restaurants ou les événements sociaux particulièrement compliqués, voire impossibles.

Les personnes expriment une grande frustration alimentaire, le sentiment de ne « jamais pouvoir manger comme les autres », et une différence sociale permanente, notamment lors des repas partagés. Cette différence est encore plus douloureuse pour les enfants et adolescents, qui vivent des moments de colère, d'injustice, de stigmatisation, ou se voient exclus de certaines activités (cantine, classes vertes, colonies, soirées, sports). Les proches rapportent également l'impact émotionnel : culpabilité, peur de mal faire, stress du retour des résultats, peur des dégâts neurologiques en cas d'écart, et tension familiale autour des repas ou des refus alimentaires.

La prise des acides aminés constitue une autre difficulté majeure : le goût est souvent jugé mauvais, les quantités importantes, l'odeur persistante, avec parfois des nausées, ballonnements, maux de ventre, rendant la prise difficile à l'école, au travail en déplacement ou pour les petits enfants. Pour certains, c'est la partie « la plus compliquée » du traitement.

La saproptérine, lorsqu'elle ne fonctionne pas, ajoute une frustration supplémentaire : il n'y a alors aucune alternative, et le régime reste l'unique solution, renforçant le sentiment de dépendre d'un régime « à vie », sans pause ni souplesse. Même chez certains répondeurs, la prise quotidienne de nombreux comprimés et la gestion des renouvellements hospitaliers sont vécues comme lourdes et pénibles.

De nombreux témoignages soulignent enfin l'impact sur la vie familiale et professionnelle : préparer plusieurs repas différents, anticiper chaque sortie, gérer les crises émotionnelles liées à la frustration, organiser la vie autour du régime et des traitements, tout cela consomme un temps considérable et génère une grande fatigue. Certains évoquent même un épuisement global, une altération de la santé mentale, un isolement social et le sentiment de vivre « constamment sous pression ».

Au total, les difficultés rapportées forment un tableau cohérent : les traitements actuels permettent de contrôler la maladie, mais au prix d'un niveau de contrainte extrêmement élevé, d'une rigidité quotidienne épuisante, et d'un poids psychologique, social et logistique que beaucoup jugent difficilement soutenable sur le long terme.

Pour le Conseil Médical, les principaux inconvénients des traitements actuels proviennent du régime diététique, jugé très difficile à tenir au quotidien : il impose de nombreuses restrictions

alimentaires, l'usage de produits spéciaux au goût et à la texture éloignés des aliments classiques, et une dépendance à des produits parfois peu accessibles. Un régime imparfait expose à la fois au risque d'hyperphénylalaninémie et à celui de carences nutritionnelles, ce qui renforce l'exigence d'une observance parfaite. La prise quotidienne d'acides aminés est également décrite comme l'une des contraintes majeures.

Les membres du Conseil Médical soulignent que la charge organisationnelle (pesées, calculs, préparation des repas, gestion des stocks, anticipation des sorties, cantine ou repas professionnels, vacances) pèse lourdement sur les patients et les familles, et que le régime peut être désocialisant, compliquant certaines activités, la vie sociale ou professionnelle et même les projets personnels.

Concernant la saproptérine, ils rappellent qu'elle n'est efficace que chez une minorité de patients, principalement ceux ayant les formes les plus modérées de la maladie. Ses contraintes spécifiques incluent surtout la dispensation hospitalière mensuelle et la nécessité d'une prise quotidienne à vie, sans toutefois alléger entièrement le régime chez les répondeurs partiels.

Enfin, les professionnels notent l'impact sur les proches : soutien moral, gestion de la frustration alimentaire, adaptations familiales (vacances, organisation des repas), stress des résultats sanguins, charge mentale et difficulté de concilier les contraintes du traitement avec une vie familiale et sociale normale.

En résumé, le régime alimentaire strict est vécu comme vital mais perçu comme une prison sociale. Les compléments d'acides aminés (AA) sont décrits comme particulièrement pénibles en raison de leur goût mauvais et de leur odeur persistante, provoquant des nausées et une stigmatisation, surtout en milieu scolaire et professionnel. La saproptérine apporte un bénéfice réel mais reste limitée aux formes modérées, laissant les patients atteints de PCU classique sans alternative médicamenteuse efficace depuis 60 ans.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas tous vos besoins ?

Pour répondre à cette question, une synthèse est ici proposée des réponses obtenues à plusieurs questions de notre enquête (réponses obtenues sous forme de texte libre) :

- « Quelle est la capacité des traitements actuels à maintenir vos taux dans les fourchettes recommandées ? »
- « Quelle est la qualité de vie avec le régime et/ou le traitement actuel avec le Kuvan ? »
- « Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés ne couvrent pas tous les besoins ? »

Les patients et leurs proches soulignent que, même lorsque le régime strict permet de maintenir les taux dans les fourchettes recommandées, il ne couvre pas l'ensemble de leurs besoins. Son efficacité biologique repose sur une rigueur extrême, qui entraîne une charge mentale permanente, l'obligation de tout anticiper et l'impossibilité de vivre de manière spontanée. Beaucoup considèrent que le régime actuel est trop restrictif, très chronophage, et difficilement compatible avec une vie scolaire, professionnelle ou sociale normale. Les repas à l'extérieur, les voyages, les invitations ou les imprévus deviennent des sources constantes de stress, de frustration et de renoncement.

La qualité de vie est fortement impactée : la maladie impose une différence visible, difficile à vivre pour les enfants et les adolescents, et génère un sentiment d'injustice, d'exclusion et parfois d'isolement. Les proches, eux aussi, subissent un retentissement majeur, devant organiser leurs journées autour du régime, gérer la préparation de repas séparés et porter la responsabilité du suivi des taux, souvent avec une forte culpabilité en cas d'écart.

La prise des acides aminés représente un autre obstacle important : goût très difficile, quantités importantes, maux de ventre, difficulté de prise à l'école ou en déplacement, écœurement avec le temps. Pour certains, cela limite l'adhérence et contribue à la variabilité des taux.

Concernant la saproptérine, les répondants insistent sur le fait que tous les patients n'y sont pas répondeurs. Pour les non-répondeurs, il n'existe aujourd'hui aucune alternative thérapeutique permettant d'alléger le régime. Même chez les répondeurs partiels, l'augmentation de la tolérance est souvent modeste et ne supprime pas les restrictions, ni la nécessité d'un suivi rigoureux. De ce fait, de nombreux patients restent dans des taux instables, voient leur qualité de vie limitée ou constatent que les taux montent dès qu'un imprévu survient, rendant la prise en charge fragile et difficilement soutenable.

Enfin, un point majeur ressort des témoignages : les traitements actuels protègent le cerveau, mais ne répondent pas aux besoins sociaux, émotionnels, psychologiques et pratiques liés à la PCU. Ils permettent un contrôle biologique mais pas une vie normale. Beaucoup expriment le besoin d'un traitement qui offrirait plus de flexibilité, moins de restrictions, une meilleure intégration sociale, et surtout un allègement de la charge mentale pour l'enfant comme pour la famille.

Ainsi, même s'ils permettent le maintien des taux pour certains, les traitements actuels laissent de nombreux besoins insatisfaits, en particulier en matière de qualité de vie, de spontanéité, d'intégration sociale, de stabilité des taux, et de solutions pour les non-répondeurs à la saproptérine.

Voici à nouveau quelques témoignages de patients et proches de patients, extraits de notre enquête :

« PCU est une maladie invisible donc difficile à expliquer et parfois non prise au sérieux par certaines personnes. Elle atteint le cerveau et peut donner de nombreuses carences et même amener à de l'ostéoporose à un âge plutôt jeune (j'ai 25 ans et j'ai de l'ostéoporose depuis mes 20 ans). Quand nos taux sont haut, cela attaque principalement notre cerveau, on a du mal à se concentrer, des problèmes avec la mémoire, des soucis de compréhension, une grande fatigue mais aussi des douleurs, des maux de têtes et des tremblements. Tous ces symptômes sont assez handicapants au quotidien, dans la vie personnelle mais aussi la vie au travail. De plus, quand on tombe malade, notre taux monte automatiquement donc on ressent tous ces symptômes à chaque fois que nous sommes malades. Si aucun régime n'est mis en place dès notre enfance, alors on a un grand retard cérébral qui nous rend totalement handicapé. Les traitements actuels ne couvrent pas tous les besoins car ce sont des prises lourdes chaque jour et plusieurs fois par jour qui ne sont pas forcément agréables et qui provoquent parfois des maux de ventres, de la fatigue, des ballonnements. La prise quotidienne et régulière étant difficile pour certains patients. » C.M., adulte PCU, étudiante âgée de 25 ans.

« Les traitements actuels ne permettent pas la stabilisation du taux de manière quotidienne, durable. Le quotidien nous oblige à faire quelques écarts qui se transforment en taux élevés. » J, adulte PCU, 32 ans, chargé d'étude.

« Je ressens le besoin de manger beaucoup plus pour me rassasier, ce qui n'est pas normal. Le régime fait qu'on se base sur le sucre pour se rassasier alors que ce n'est pas sain de base, le kuvan ne fonctionne pas forcément. L'incapacité à réaliser certains sports est très frustrant. Le corps qui se blesse régulièrement par manque de force, épuisé. » Femme, adulte PCU, 32 ans, sans enfant.

« Régime = différence, devait amener son repas au collègue et n'a pas eu le droit d'intégrer la cantine à l'école primaire. Prive de beaucoup de lien social. Ma sœur aujourd'hui a presque 40 ans elle a toujours été décrite par sa maladie. Elle a beaucoup souffert de cette différence à l'école et à l'extérieur de la maison colle les resto, invitations où ma mère avait toujours une boîte de haricots vert dans son sac. Aujourd'hui elle n'a pas souhaité avoir d'enfant car ne veut pas prendre le risque qu'ils vivent aussi cette différence et cet effort face aux régime toute leur vie. » E., sœur d'un enfant PCU aujourd'hui adulte

« Les conséquences de cette maladie en cas de non-respect du régime peuvent être très importante. Maladie impactant aussi les capacités sportives et physiques. Le régime n'est pas approprié pour une personne lambda. Quelqu'un vivant dans un appartement en ville peut difficilement stocker les produits issus du régime. » R. W., adulte PCU, 20ans, apprenti ingénieur

« Le traitement actuel permet de maintenir des taux à des niveaux corrects lors des repas à domicile, mais dès qu'un repas doit être pris à l'extérieur notamment pour les adultes lors des déplacements pro (pas toujours prévus en avance) cela complique le respect du régime avec l'utilisation des options végé récurrent (pizza végé, burger végé, ect quand elles sont disponibles), mais elles font quand même augmenter les taux. Je pense donc pouvoir dire qu'actuellement le traitement gère bien la partie à domicile, mais dès qu'un repas est pris en dehors cela complique de manière significative le maintien de taux à des niveaux corrects, une solution permettant de diminuer l'impact de ces repas en extérieur serait donc une vraie solution permettant de couvrir cette partie importante et faisant défaut actuellement notamment pour les adultes avec une difficulté dans l'intégration de la vie sociale, les repas sont souvent des moments importants de sociabilisation dans le monde du travail ou même lors d'une simple sortie avec des amis. » A., adulte PCU, 28ans, chef de projet logistique.

« Cette maladie est grave et invalidante. Notre Fils à 56 ans. Il est légèrement handicapé mental. Avec le recul que nous avons, le régime très strict est un bon traitement, mais il est très lourd à supporter mentalement, financièrement. » M. P., retraité 82ans, père d'un adulte PCU de 56 ans.

Selon le Conseil Médical, les traitements actuels présentent des limites importantes : le régime ne permet de maintenir les taux dans la norme que si la famille applique une rigueur quotidienne extrême, ce que toutes ne peuvent pas assurer, exposant certains enfants à des risques cognitifs irréversibles. La saproptérine n'est efficace que chez une minorité de patients, essentiellement ceux ayant des formes modérées ; elle ne couvre donc pas les besoins de la majorité des personnes atteintes de PCU classique. Le régime impose des restrictions massives, des aliments spéciaux difficiles à trouver, un risque de carences nutritionnelles, et une dé sociabilisation, car de nombreuses activités, sorties ou expériences scolaires deviennent difficiles, voire impossibles.

La qualité de vie se dégrade avec l'âge : les enfants vivent une frustration croissante, une exclusion lors des repas collectifs ou activités de groupe (cantine, anniversaires, colonies), et les adolescents peinent à s'intégrer socialement. Les proches, eux, subissent une charge mentale très élevée, faite d'organisation permanente, de gestion des repas, de surveillance des taux, de commandes de produits et d'une anxiété constante liée au risque d'écarts. La prise des acides aminés reste un point très difficile pour beaucoup (goût, texture, quantité, prise pluriquotidienne). Le Conseil souligne aussi l'impact structurel : organisation lourde, contraintes matérielles, coût, pression des résultats sanguins et nécessité d'expliquer la maladie à un corps médical souvent non formé.

Ainsi, bien que le régime protège biologiquement et que la saproptérine aide certains patients, l'ensemble de ces retours montre que les traitements actuels n'apportent ni flexibilité, ni stabilité, ni inclusion sociale suffisante, et qu'ils ne répondent pas aux besoins émotionnels, organisationnels et psychologiques des familles.

1.3. Le médicament évalué



Les catégories ci-dessous sont proposées à titre indicatif, elles peuvent être utilisées dans certaines questions. Il n'est pas nécessaire de les remplir toutes. L'important est de nous signaler les 3 améliorations ou inconvénients principaux qui peuvent porter sur l'une ou l'autre de ces catégories, par exemple sur :

- l'état de santé de la personne concernée, sa guérison, sa durée de vie si maladie grave ;*
- la qualité de vie (notamment impact sur la fatigue intellectuelle ou physique, les activités de la vie quotidienne, la mobilité et les déplacements, la vie professionnelle ou les capacités de travail, la vie affective, la vie sexuelle, la vie sociale ou d'autres aspects à préciser. Dans le cadre de la pédiatrie, il pourrait s'agir notamment de la croissance, la scolarité, des activités ludiques et sportives ;*
- la qualité de vie de ses proches ;*
- l'usage de ce traitement ;*
- le parcours de santé et de vie du patient ;*
- autres : n'hésitez pas à ajouter tout autre élément que vous souhaitez.*

1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire

Le libellé de l'indication demandée (ce qui désigne les patients concernés) par le laboratoire vous semble-t-il adéquat ? Toute la population des patients concernés est-elle bien incluse dans ce libellé ? D'autres groupes de patients devraient-ils figurer ? Merci de justifier votre réponse.

1) Indication demandée pour le remboursement de droit commun

Le libellé proposé — « *Sephience est indiqué dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les patients adultes et pédiatriques atteints de phénylcétonurie (PCU)* » — nous paraît adéquat et permet d'inclure l'ensemble des patients PCU, quelles que soient la forme génétique, la sévérité ou la tranche d'âge. Nous souhaitons toutefois souligner l'importance que les femmes enceintes soient bien incluses dans cette indication générale, compte tenu des enjeux spécifiques de la PCU maternelle et du besoin critique de maintenir des taux très bas durant toute la grossesse. Leur inclusion explicite dans le périmètre clinique et organisationnel est essentielle pour garantir un accès au traitement.

2) Indication demandée pour l'accès précoce

L'indication formulée — « *SEPHIENCE est indiqué pour le traitement des patients pédiatriques et adultes atteints de PCU et ayant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux de Phé >360 µmol/L jusqu'à 12 ans et >600 µmol/L à partir de 12 ans) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles* » — est cohérent avec le cadre réglementaire de l'accès précoce, que nous comprenons volontairement plus restrictif que l'accès de droit commun. Néanmoins, au regard des nombreux témoignages recueillis, il apparaît essentiel que l'accès précoce ne soit pas limité aux seuls patients présentant des taux hors cible à un instant donné, mais à tous les patients PCU susceptibles de répondre au traitement, en particulier :

- les patients non répondeurs à la saproptérine, nombreux dans les formes dites « classiques »,
- les patients dont les taux sont très rapidement fluctuants selon les périodes de la vie ou événements, ce qui dénote d'un équilibre métabolique en réalité très fragile,
- les patients dont les taux sont contrôlés au prix d'un régime extrêmement strict et d'une charge mentale et sociale très élevée,
- les patients pour lesquels un élargissement du régime constituerait une amélioration majeure des conditions de vie, même si les taux actuels sont maîtrisés en partie.

L'enjeu n'est pas uniquement la normalisation métabolique immédiate, mais aussi l'amélioration globale et durable de la qualité de vie, de l'alimentation naturelle, de l'intégration sociale et de la prévention des oscillations métaboliques. Pour ces raisons, nous recommandons que l'indication d'accès précoce soit suffisamment large pour couvrir tous les patients répondeurs potentiels, et non uniquement ceux en déséquilibre au moment de l'évaluation.

Enfin, il nous semble important de souligner que, si une indication d'accès précoce plus large était retenue, il reviendrait naturellement aux médecins qui suivent les patients depuis de nombreuses années d'apprécier, au cas par cas, l'opportunité d'un accès précoce. Leur connaissance fine de l'histoire clinique, de la stabilité métabolique, du contexte familial et des difficultés quotidiennes permettrait d'identifier les situations où Séphience pourrait apporter un bénéfice rapide, nécessaire et proportionné, même lorsque les taux semblent "contrôlés".

Cette appréciation clinique individualisée garantirait un accès précoce pertinent, sécurisé et réellement ciblé sur les patients susceptibles d'en tirer un bénéfice significatif.



Si votre avis s'appuie sur l'expérience de personnes ayant utilisé ce traitement remplir la rubrique « Si vous avez une expérience... » ci-dessous (§ 1.3.2).

Si vous ne connaissez pas de patients ayant utilisé ce traitement, ne remplir que la rubrique « Si vous n'avez pas d'expérience... » (§ 1.3.3).

Vous pouvez laisser vide l'une ou l'autre de ces rubriques.

1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)

1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :

Quelles sont les principales améliorations constatées par rapport aux traitements actuels ?



Exemples d'amélioration (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaire, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

Parmi nos adhérents et abonnés numériques, un seul répondeur a une expérience avec le médicament étudié en ayant été dans l'essai clinique Aphenity. Voici la réponse de ce répondeur :

« Incroyables ! Les taux restent très bas, elle peut manger normalement et vivre normalement » Maman de 2 enfants PCU de 18 et 12 ans

Selon le Conseil Médical, Séphience présente des améliorations importantes par rapport aux traitements actuellement disponibles. Il semble efficace chez un plus grand nombre de patients, y compris chez certains atteints de PCU classique non répondeurs à la saproptérine, ce qui élargit sensiblement la population pouvant bénéficier d'un traitement pharmacologique. Même pour les patients répondeurs à la saproptérine, Séphience permet une baisse plus importante de la phénylalaninémie, une augmentation significative de la tolérance protéique permettant un élargissement du régime, et de ce fait un allègement des contraintes diététiques — parfois jusqu'à une quasi-libération du régime, notamment chez des répondeurs déjà partiels à la saproptérine mais qui obtiennent une meilleure réponse avec Séphience. Le médicament semble

plus efficace globalement, avec une amélioration des taux et une meilleure flexibilité alimentaire pour de nombreux patients.

1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement

Quels sont les principaux inconvénients constatés avec le médicament étudié, notamment par rapport à ceux des traitements actuels ?

Voici à nouveau la réponse à cette question donnée par le répondeur ayant participé à l'essai clinique Aphenity :

« *Franchement aucun !* » Maman de 2 enfants PCU de 18 et 12 ans

Les réponses du Conseil Médical ne mettent pas en évidence de réel inconvénient par rapport aux traitements (régime ou saproptérine) existants. Ils rapportent néanmoins plusieurs limites : D'abord, une minorité de patients restent non répondeurs, y compris parmi ceux ayant une PCU classique, ce qui signifie que Séphience ne constitue pas une solution universelle et laisse encore certains profils sans alternative médicamenteuse. Ensuite, comme pour tout traitement, l'observance est citée comme un défi. Par ailleurs, même si le médicament élargit le régime chez beaucoup de patients, les médecins notent que l'efficacité est plus variable dans les formes sévères.

1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?

1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation



Exemples d'attentes (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaires, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

Quelles sont les principales améliorations attendues par rapport aux traitements actuels ?

Sur 181 réponses de patients PCU et proches de patients, voici les thématiques qui reviennent le plus (les réponses ont été recueillies sous forme de texte libre et consolidées pour synthétiser les principales thématiques :

Attentes vis-à-vis de Séphience - Répartition des thématiques

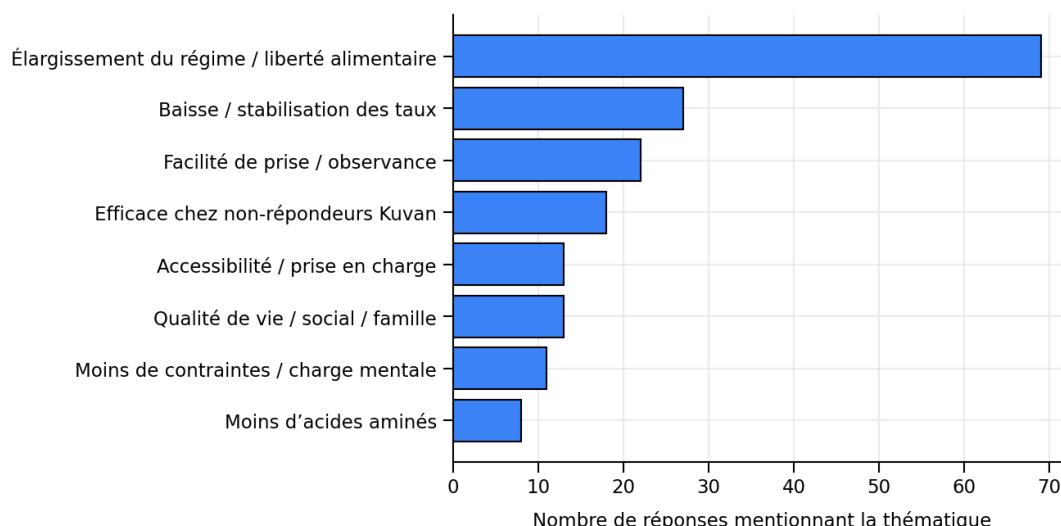


Figure 8 Analyse des 181 réponses des patients et proches de patients à la question de leurs attentes par rapport aux traitements actuels, au sein de notre sondage réalisé en vue de cette consultation

Les patients et leurs proches attendent de Séphience qu'il élargisse nettement le régime (« manger normalement », « manger du vrai pain » ou un « croissant »), afin de manger plus normalement (davantage de protéines naturelles, plus de diversité, moins de pesées et de calculs) et de retrouver de la spontanéité dans la vie sociale (cantine, restaurants, invitations) tout en réduisant la charge mentale du quotidien. Ils espèrent une baisse franche et une stabilisation durable des taux de phénylalanine, y compris lors d'imprévus, ainsi qu'une amélioration tangible de la qualité de vie (moins de frustrations, plus d'intégration et de sérénité familiale). Beaucoup souhaitent que le traitement soit simple à prendre (goût acceptable, forme pratique, moins de comprimés) et efficace pour les non-répondeurs à la saproptérine, notamment dans les formes classiques. Enfin, ils expriment des attentes d'accessibilité (prise en charge, indication large, usage pédiatrique) et, pour une partie d'entre eux, la réduction/suppression de certaines prises d'acides aminés, considérées comme pénibles, voir intenable au long cours.

Voici quelques témoignages tirés des réponses :

« Accessible à tous les PCU, une baisse du taux franche sans gros efforts alimentaire et pouvoir manger le plus normalement possible, diminuer voir supprimer les prises Acides aminés. » N. Adulte PCU, 37 ans

« Permettre ma chute de poids tout en maintenant des taux corrects pour me sentir mieux dans ma peau » N. adulte PCU, 38 ans, professeur, maman de 2 enfants non PCU (7 et 9 ans)

« La possibilité de manger plus de protéines, comme manger un peu du vrai pain, croissant ou du vrai riz... » Maman d'un enfant PCU, 10 ans, Essonne.

« Pouvoir avoir une alimentation avec un régime plus souple surtout pour les enfants qui ont des envies. » S., tatie d'un PCU de 11 ans et sœur de deux PCU de 37 et 44 ans

« Une réponse plus importante que le kuvan. à minima, la possibilité de ne plus peser ni légumes, ni pomme de terre. Et dans l'idéal la fin des acides aminés. » F., maman de 4 enfants dont 2 garçons PCU de 10 et 12 ans

1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation

Quelles sont les principales craintes concernant ce médicament, notamment par rapport aux traitements actuels ?

Sur 172 réponses de patients et proches de patients PCU, voici les principales thématiques :

Craintes vis-à-vis de Séphience – Répartition des thématiques (barres bleues)

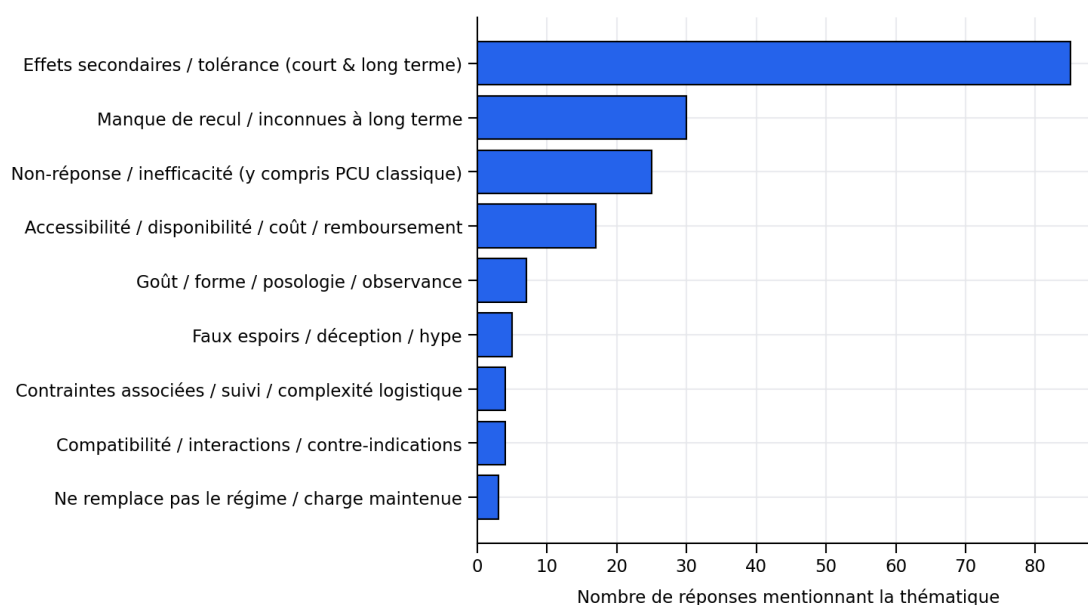


Figure 9 Analyse des 172 réponses des patients et proches de patients à la question de leurs craintes dans l'absolu et par rapport aux traitements actuels, au sein de notre sondage réalisé en vue de cette consultation

Voici quelques témoignages tirés des réponses :

« Je crains que peu de personne ne répondent à ce traitement comme c'est le cas pour le kuvan et puis bien sûr j'espère qu'il n'y aura pas d'effet secondaire à long terme » M. H. papa d'un enfant PCU de 4 ans

« L'absence de recul comme tous les traitements pcu » Adulte PCU, 41 ans, maman de 4 enfants, mariée, sans emploi.

« Encore trop de personnes ne répondant pas, peu de changements niveau régime (plus de parts mais pas vraiment moins de charge mentale car toujours obligé de compter etc). Des effets indésirables à moyen long terme tel que l'infertilité, cancer ou autres joyeusetés de ce genre. » F., maman de 4 enfants dont 2 garçons PCU de 10 et 12 ans

« Que ce médicament ne soit pas efficace sur la longueur ou qu'il ne soit plus disponible ou remboursé à moyen /long terme » J., professeur des écoles, 37 ans, maman de deux enfants PCU (13 et 8ans)

2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)



Cette partie concerne uniquement les demandes d'autorisation d'accès précoce

Si votre contribution concerne un avis en vue du remboursement, merci de passer directement à la partie C « Synthèse ».



La décision d'autoriser ou non l'accès précoce prise par la HAS repose réglementairement sur quatre critères :

- 1. le caractère rare, grave ou invalidant de la maladie traitée par le médicament pour lequel la demande d'autorisation précoce est faite.*
- 2. l'absence de traitement approprié disponible.*
- 3. le caractère présumé innovant du médicament, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.*
- 4. l'impossibilité de différer le traitement.*

C'est pourquoi nous vous invitons dans cette rubrique à vous positionner sur ces questions.



Vous pouvez utiliser les champs « autres » d'une manière libre pour vous exprimer.

2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est invalidante et/ou grave ?

Nous avons recueilli 175 réponses à cette question, sous forme d'un texte libre, de patients et de proches de patients PCU. Voici les principales catégories d'arguments qui sont utilisées :

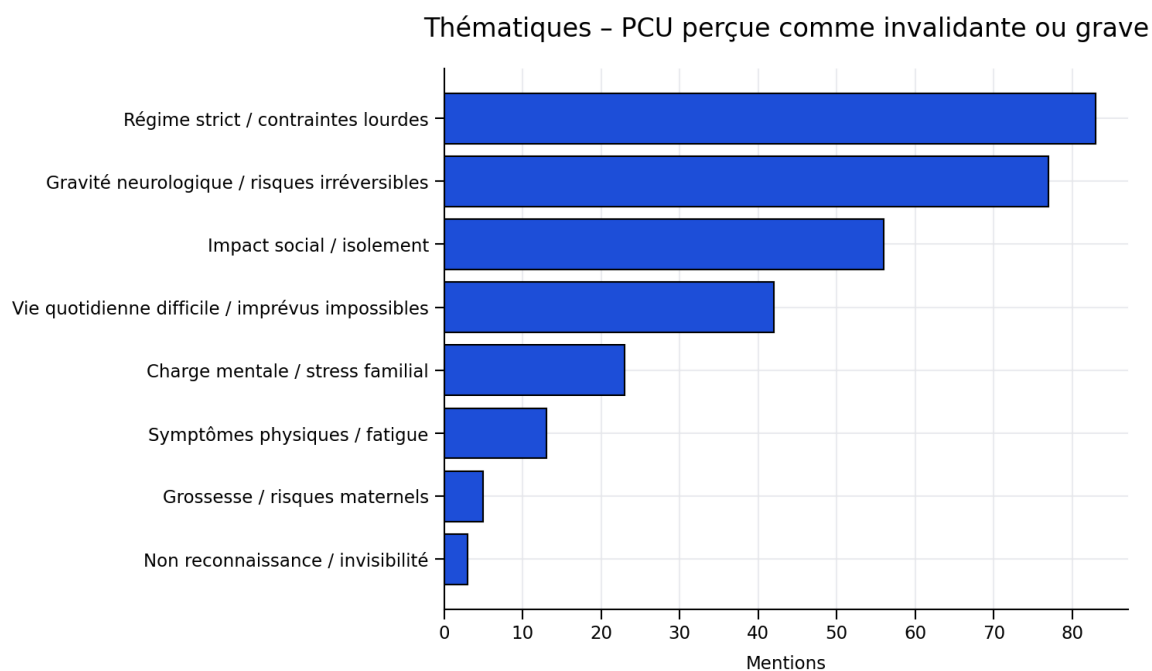


Figure 10 Analyse des 175 réponses des patients et proches de patients à la question des arguments affirmant que la PCU est grave et invalidante, au sein de notre sondage réalisé en vue de cette consultation

Les patients et leurs proches décrivent la PCU comme invalidante en raison d'un régime extrêmement strict, qui impose pesées, calculs permanents et absence totale de spontanéité, rendant difficiles les sorties, les repas à l'extérieur, les voyages, et même les invitations familiales. Beaucoup soulignent que cette charge quotidienne s'ajoute à une charge mentale importante, faite d'anticipation constante, de culpabilité et de stress, particulièrement pour les parents d'enfants PCU.

Ils rappellent également que la maladie peut être grave, notamment en cas de taux élevés répétés ou de mauvais suivi du régime : des atteintes neurologiques irréversibles, une altération des fonctions cognitives (mémoire, concentration, compréhension), des troubles comportementaux ou de l'humeur, des difficultés scolaires, voire un handicap durable. Plusieurs témoignages mentionnent la PCU maternelle, qui expose le fœtus à des malformations sévères si les taux ne sont pas strictement contrôlés.

La PCU est décrite comme socialement invalidante, car elle isole : alimentation différente, repas impossibles à partager, stigmatisation à la cantine, exclusions lors d'activités collectives, impossibilité de participer pleinement aux moments festifs ou aux sorties improvisées. Enfin, beaucoup évoquent une maladie invisible, souvent mal comprise ou minimisée, alors même qu'elle structure entièrement le quotidien, qu'elle demande un engagement permanent, et qu'elle menace directement le cerveau dès qu'un écart survient.

Pour les membres du Conseil Médical, si un répondant a indiqué « aucun » à cette question, les autres réponses font état des arguments suivants :

La PCU est considérée comme grave lorsque les taux de phénylalanine dépassent les objectifs du traitement, car un mauvais équilibre métabolique entraîne des atteintes neurologiques sévères, particulièrement chez le jeune enfant, où les dommages peuvent être irréversibles. Il y a eu une mise en évidence qu'une mauvaise qualité de vie des patients, en rapport avec un mauvais contrôle métabolique de la maladie.

Elle est considérée comme invalidante lorsque des séquelles cognitives ont lieu, en lien avec des taux de phénylalanine trop élevés dans l'enfance. A ce titre, ils rappellent que l'absence de traitement ou une observance insuffisante conduit à une déficience intellectuelle, ainsi qu'à divers troubles cognitifs et neuropsychologiques (fatigabilité, irritabilité, troubles de la mémoire, difficultés d'attention) qui ont en effet un impact direct sur la vie personnelle, sociale et professionnelle du patient. Le Conseil Médical insiste sur le fait que cette invalidité est étroitement liée au niveau de contrôle métabolique, et que le maintien d'un taux de phénylalanine dans la cible reste indispensable pour prévenir ces conséquences et protéger durablement le fonctionnement cérébral. Il est également rappelé que sans suivi les impacts physiques et mentaux de la maladie sont très conséquents, allant jusqu'à la déficience mentale.

En résumé, la PCU est un handicap invisible mais structurel. Sa gravité réside dans le risque permanent de séquelles neurologiques irréversibles (fonctions exécutives, mémoire), ses impacts multi dimensionnels sur la vie des patients, y compris lorsque l'équilibre métabolique est atteint, et dans les risques majeurs associés à la PCU maternelle.

Elle est invalidante car elle « structure entièrement le quotidien », isolant socialement le patient dès le plus jeune âge et tout au long de sa vie et impliquant des aménagements, notamment scolaires et professionnels, des patients et de leurs proches.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne sont pas appropriés ?

157 patients et proches de patients ont répondu à cette question (sous forme d'un texte libre). Voici les principales catégories d'arguments cités :

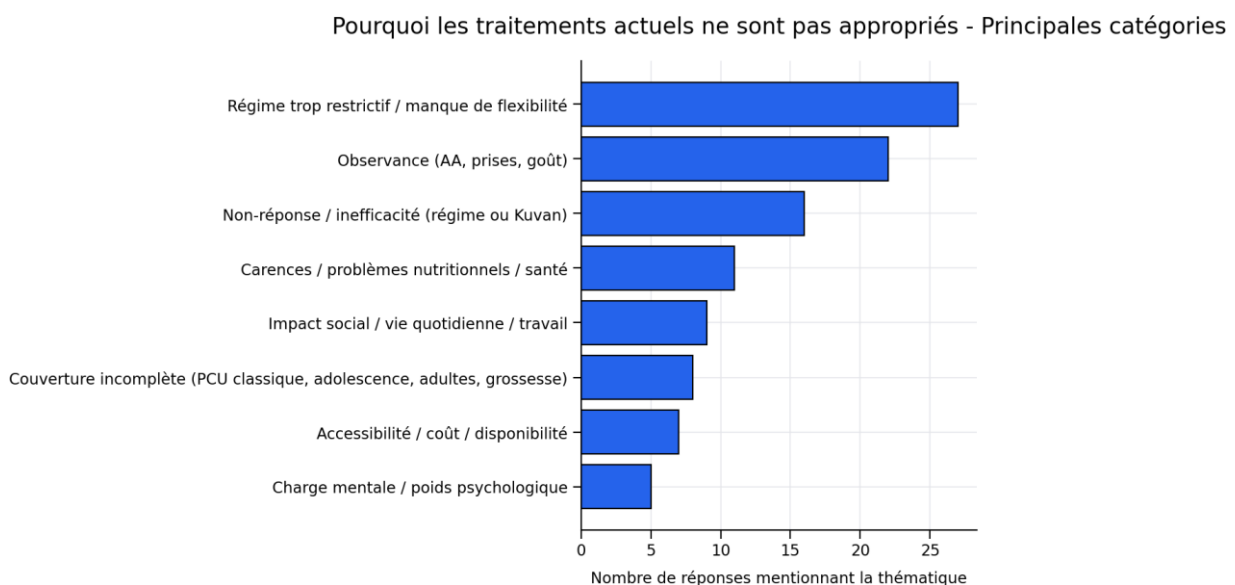


Figure 11 Analyse des 157 réponses des patients et proches de patients à la question des arguments affirmant que les traitements actuels sont insuffisants, au sein de notre sondage réalisé en vue de cette consultation

Les répondants jugent que les traitements actuels sont médicalement utiles mais insuffisants pour répondre à tous les besoins. Le régime est perçu comme trop restrictif, avec peu de flexibili-

té et une planification constante qui rend la vie quotidienne et sociale difficile (restaurants, cantine, déplacements, imprévus). L'observance pèse lourdement : acides aminés au goût souvent mal toléré, quantités et prises pluriquotidiennes, logistique peu compatible avec l'école, le travail ou les sorties. Beaucoup rapportent une non-réponse (ou un bénéfice partiel) à la saproptérine, des taux encore variables ou insuffisamment abaissés, et des carences / déséquilibres (apports glucidiques, ostéopénie, prise de poids). Les traitements couvrent imparfaitement certains profils (PCU classique, adolescence/adulte, situations spécifiques), avec en plus des contraintes d'accessibilité (coût, ruptures, rétrocession). Enfin, au-delà de l'observance, une charge mentale spécifique est pointée (stress, culpabilité, fatigue psychique), nourrissant le ressenti que ces prises en charge sont peu appropriées à une vie « normale » sur le long terme.

Pour les membres du Conseil Médical, les traitements actuels montrent leurs limites lorsqu'ils ne permettent pas de maintenir les taux de phénylalanine dans les objectifs, ce qui reste fréquent chez un nombre significatif de patients, notamment d'après les données issues d'études comme ECOPHEN, qui montrent un équilibre métabolique insuffisant dans une partie de la population suivie.

Le régime, bien qu'efficace sur le principe, demeure très contraignant et souvent difficile à maintenir dans la durée : il dépend fortement du contexte familial, social ou psychologique, ce qui conduit à une observance incomplète et donc à des taux mal contrôlés.

Le Conseil Médical souligne aussi que, même lorsque la phénylalanine est stabilisée, cela impose encore un régime strict et faiblement protéiné, créant des situations de carences, de fatigue ou de souffrance psychique (épuisement parental, conflits familiaux autour des repas, tensions au sein de la famille). Ainsi, les traitements actuels sont jugés satisfaisants dans leur objectif biochimique pour certains, mais globalement insuffisants, car ils n'offrent pas une prise en charge durable, accessible et vivable pour tous les patients.

Quelles sont les arguments principaux qui vous permettent de dire que le médicament étudié vous semble innovant par rapport aux traitements actuels ?



Cette question porte sur le caractère innovant de l'usage du produit pour lequel la demande d'autorisation d'accès précoce est demandée.

Le caractère innovant du produit dans l'indication demandée repose notamment² sur deux points :

- l'apport d'un changement substantiel en matière d'efficacité y compris sur la qualité de vie, de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins ;*
- la couverture d'un besoin médical non ou insuffisamment couvert (ex. : usage adapté pour les enfants).*

² Pour plus de détails, consulter le § 2.4.2 du document : [Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS](#)

Pour les patients et leurs proches (152 réponses sous forme de texte libre à cette question), Séphience apparaît comme innovant car il pourrait élargir significativement le régime, permettant d'accéder à davantage d'aliments naturels aujourd'hui interdits ou strictement comptés. Beaucoup mentionnent qu'il toucherait un plus grand nombre de patients, y compris ceux atteints de formes classiques ou non répondeurs à la saproptérine, ce qui constitue une avancée majeure. Les répondants y voient la possibilité d'une baisse plus importante et plus stable des taux, associée à une meilleure qualité de vie et moins de frustrations quotidiennes.

Le traitement est aussi jugé innovant pour sa facilité de prise (une seule prise par jour), perçue comme plus simple que les acides aminés ou les multiples comprimés de la saproptérine. Beaucoup insistent sur l'espoir qu'il représente : vivre « plus normalement », réduire les contraintes sociales, alléger la charge mentale et ne plus être systématiquement « à part » lors des repas ou des sorties.

Enfin, Séphience est vu comme un pas en avant de la recherche, avec des résultats préliminaires jugés prometteurs, offrant la perspective d'une prise en charge plus inclusive, plus efficace et moins pesante sur le long terme.

Le Conseil Médical considère Séphience comme innovant car il serait efficace chez une proportion nettement plus importante de patients, y compris certaines formes sévères, ce qui dépasse largement le périmètre d'action de la saproptérine. Il permettrait de réduire plus fortement et plus rapidement les taux de phénylalanine, tout en maintenant une très bonne tolérance clinique. Les médecins soulignent également qu'il pourrait doubler les apports en protéines naturelles en moyenne, offrant ainsi un élargissement significatif du régime. Enfin, en améliorant les taux chez des patients aujourd'hui mal contrôlés, Séphience pourrait contribuer à réduire le risque de séquelles et améliorer globalement la qualité de vie.

2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé



Il est essentiel pendant l'accès précoce d'observer avec attention l'utilisation et les effets du médicament pour mieux le connaître et évaluer son efficacité et ses effets indésirables en « vie réelle ».

Les données relatives à l'utilisation et aux effets du médicament sont collectées auprès des patients de deux façons :

- *par le médecin durant les consultations : le médecin prescripteur de ce médicament posera des questions aux patients sur l'état dans lequel ils se sentent avec le traitement ;*
- *par les patients eux-mêmes entre les consultations : les patients (et/ou leurs proches dans certains cas) recevront un ou plusieurs questionnaires en ligne ou sous format papier afin de recueillir eux-mêmes des données de santé et plus particulièrement de qualité de vie. Ces questionnaires de qualité de vie doivent être remplis par les patients eux-mêmes, sans interprétation du médecin ou de tierces personnes.*

La façon dont cette surveillance et cette collecte de données sont organisées est décrite en détail dans un document spécifique nommé « Protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données », ou : PUT-RD.

Nous vous invitons à nous donner votre avis sur les données ou informations qu'il serait pertinent de recueillir du point de vue des patients et/ou des aidants.



Dans cette rubrique, nous vous demandons d'exprimer les types de données ainsi que la façon de les recueillir qui sont les plus pertinentes de votre point de vue. Il n'est pas utile de mentionner les données purement médicales telles que les paramètres biologiques.

2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir

Quels sont les informations essentielles que les patients pourraient recueillir eux-mêmes pour aider à mieux connaître (qualitativement et/ou quantitativement) l'efficacité et la sécurité du traitement évalué ?

Cette question n'a été posée que dans l'enquête à destination du Conseil Médical de l'association, compte tenu de l'expertise technique requise. Voici la synthèse de leurs réponses (obtenues sous forme de texte libre) :

Les membres du Conseil Médical indiquent que les informations essentielles à collecter portent d'abord sur l'efficacité métabolique, notamment l'évolution des taux de phénylalanine et des apports en protéines naturelles au fil du traitement. Ils soulignent aussi l'importance d'évaluer la sécurité neurologique, en particulier via des tests neuropsychologiques et des examens neurologiques réguliers, puisque le médicament traverse la barrière hémato-encéphalique. D'autres données pertinentes incluent des indicateurs de qualité de vie, ainsi que les informations déjà incluses dans les protocoles d'étude existants. Enfin, certains insistent sur le suivi de la posologie, de la réceptivité au traitement et de ce que le traitement change concrètement dans le quotidien du patient.

Quelles sont les conditions à réunir pour que les patients collectent au mieux les informations demandées (recueil au domicile, avec l'aide d'un soignant à l'hôpital, recueil par les proches, recueil avec l'aide d'un patient expert, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)

Cette question n'a été posée que dans l'enquête à destination du Conseil Médical de l'association, compte tenu de l'expertise technique requise. Voici la synthèse de leurs réponses (obtenues sous forme de texte libre) :

Le Conseil Médical recommande un recueil réalisé en lien étroit avec les équipes médicales, idéalement avec l'aide d'un soignant lors des consultations de suivi à l'hôpital. En effet, plusieurs réponses soulignent l'importance d'une coordination médico-paramédicale (médecins, diététicien·ne, infirmier·ère de coordination) pour guider correctement les patients dans les mesures à réaliser.

2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données



La soumission d'un « protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données » (PUT-RD) est une obligation légale pour le laboratoire pharmaceutique qui soumet une demande d'accès précoce. Ces données d'utilisation vont renforcer les connaissances sur le médicament en pratique clinique habituelle.

Le PUT-RD a notamment pour vocation la collecte de données et la surveillance des patients ; il doit mentionner ce qui sera collecté à cette fin³.



Le PUT-RD n'est pas publié sur notre site. La HAS peut décider de le transmettre tel qu'il a été rédigé par l'industriel lors de son dépôt de dossier aux associations de patients constitués en personne morale.

Si vous souhaitez consulter ce document pour le commenter dans cette rubrique, merci de nous adresser un mail de demande à contact.contribution@has-sante.fr. La consultation du document est soumise à la signature d'un engagement de confidentialité, et ne sera approuvée que pour les associations constituées en entité morale. La transmission du document se fait en général sous 72h.

Avez-vous consulté le projet de protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

Oui

Non

Avez-vous des commentaires ou des compléments relatifs au protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

Les membres du Conseil Médical qui ont consulté le projet de protocole d'utilisation thérapeutique n'ont pas formulé de remarque ou commentaire à son sujet.

³ Également appelées « variables d'intérêt »

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition



La Commission de la transparence peut décider d'auditionner une ou des associations ou groupes d'utilisateurs lors de l'examen de la demande.

Vous pouvez ici manifester votre intérêt pour une telle audition (en plus de cette contribution écrite).

ATTENTION : Les auditions devant la commission de la transparence sont ordinairement accordées dans le cadre des autorisations d'accès précoce ; elles sont exceptionnelles dans le cadre du remboursement.

Souhaitez-vous être auditionné ?

Oui

Non

Si oui, quelles sont les coordonnées de la personne référente ?

Nom – Prénom : OUELLETTE Perrine

Adresse mail : perrine.ouellette@phenylcetonurie.org

Téléphone : 06.56.68.18.35

Pour quelles raisons ?

Nous serions ravis de pouvoir vous donner davantage de témoignages récoltés lors de notre enquête ainsi que répondre à vos questions.

4. Questionnaire – Partie D : Synthèse



Listez les points les plus importants de votre contribution. Par exemple :

- Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont ...
- Les thérapeutiques actuellement disponibles sont (in) adéquates parce que ...
- Le médicament étudié répond (peu) aux besoins et attentes des patients parce que ...
- Les besoins thérapeutiques non couverts les plus importants sont ...

Cette liste n'est bien entendu pas limitative.

Synthèse des points essentiels de la contribution de l'association des Feux Follets (Patients, Proches et Conseil Médical)

1. Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie (PCU)

La Phenylcetonurie (PCU) impose un **régime extrêmement strict**, qui structure totalement le quotidien. Les patients et proches décrivent une **charge mentale très élevée**, la nécessité d'anticiper chaque repas, de peser les aliments au gramme près, d'organiser les sorties, voyages ou repas collectifs, souvent au prix d'une perte de spontanéité et d'un isolement social. Les **symptômes en cas de taux élevés** (fatigue, irritabilité, troubles cognitifs, difficultés de concentration, maux de tête) limitent la scolarité, l'attention, les capacités professionnelles et la qualité de vie familiale. La maladie est également **psychologiquement éprouvante** : sentiment d'injustice, frustration alimentaire, exclusion, tensions familiales, culpabilité. Enfin, les conséquences en cas de mauvais équilibre (atteintes neurologiques irréversibles, risques en cas de grossesse) illustrent la **gravité potentielle** de la maladie malgré sa relative invisibilité au quotidien.

2. Les thérapeutiques actuellement disponibles sont inadaptées parce que...

Même bien suivis, les traitements actuels ne permettent pas à la majorité des patients de mener une vie normale. Le **régime** reste excessivement contraignant, difficile à suivre sur le long terme, générateur de carences et peu compatible avec le rythme de vie réel (école, travail, déplacements). La **saproptérine** n'est efficace que chez une minorité — souvent moins d'un tiers — laissant la plupart des patients sans alternative thérapeutique. L'observance est complexifiée par la **prise d'acides aminés** (goût, quantités, fréquence), les contraintes hospitalières (rétrocession, disponibilité), et l'absence d'une solution couvrant les besoins des formes classiques ou sévères. Les traitements existants contrôlent partiellement la maladie mais **ne couvrent ni les besoins sociaux, ni les besoins psychologiques, ni les besoins fonctionnels** des patients.

3. Le médicament étudié répond davantage aux besoins parce que...

Sépihence est perçu comme **véritablement innovant**, car il pourrait être efficace chez un **plus grand nombre de patients**, y compris ceux atteints de formes classiques ou non répondeurs à la saproptérine. Les données disponibles laissent envisager une **réduction plus importante et**

plus stable des taux de phénylalanine, une **augmentation significative de la tolérance en protéines naturelles** (allègement du régime), et donc une amélioration majeure de la **qualité de vie**. La **simplicité d'administration** (généralement une prise par jour) constitue un changement profond par rapport aux traitements actuels, tout comme la perspective d'un **régime élargi**, d'une meilleure inclusion sociale, et d'une diminution de la frustration et du stress quotidien. Pour les proches et les médecins, Séphience représente non seulement une alternative thérapeutique, mais aussi **un espoir concret** de rééquilibrer la vie quotidienne et de prévenir les séquelles liées aux taux élevés.

4. Les besoins thérapeutiques non couverts les plus importants

Les besoins non satisfaits sont clairs :

- Offrir une **meilleure stabilité métabolique**, pour les patients qui ne peuvent actuellement maintenir leurs taux dans les fourchettes recommandées ou lors des périodes à risque (croissance, adolescence, grossesse, maladie) ;
- Permettre une **réduction réelle des contraintes du régime pour le plus grand nombre de profil PCU (y compris formes classiques et sévères)**, afin de restaurer une vie sociale et familiale normale ;
- Atténuer les impacts cognitifs et émotionnels liés à la variabilité des taux ;
- Réduire la **charge mentale**, les prises d'acides aminés, les contraintes logistiques et la dépendance au régime ;

Conclusion

Les réponses à cette consultation mettent en évidence une forte cohérence entre les témoignages des patients, de leurs proches et du Conseil Médical : la PCU reste une maladie **haute-ment impactante pour la qualité de vie**, dont la prise en charge actuelle est **insuffisante** pour répondre aux besoins réels du quotidien. En particulier la lourde charge des traitements actuels affecte l'aspect social des patients et famille concernées, et ce, portant préjudice à l'intégration sociale, scolaire et professionnelle, à tout âge. Séphience apparaît, dans ce contexte, comme une évolution majeure : un traitement plus efficace, plus inclusif, susceptible de transformer profondément la vie des personnes atteintes en réduisant le poids du régime et en améliorant l'équilibre métabolique.

5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques



Si vous souhaitez compléter les informations que vous jugez utiles pour la Commission de la transparence, merci d'utiliser cette partie de façon libre.

Notre contribution repose, comme exposé en détail dans la partie F, quasi exclusivement sur les données issues de nos enquêtes auprès des patients, proches et du Conseil Médical, et non sur une revue de littérature, que nous estimons déjà connue de la Commission de la Transparence. Sur demande, nous pouvons fournir des compléments (sélection de publications, analyses détaillées, verbatims). Vous trouverez ci-dessous une liste courte de références institutionnelles et scientifiques utiles pour contextualiser certains éléments de cette contribution :

1) Références institutionnelles liées à Séphience / sépiaptérine

European Medicines Agency. (2025). *Sephience, INN: Sepiapterin – EPAR medicine overview.* EMA.

Swissmedic. (2025, 23 décembre). *Public Summary SwissPAR – Sephience® (sepiapterin).* Swissmedic.

U.S. Food and Drug Administration. (2025, July 29). *FDA approves sepiapterin (Sephience) for the treatment of children and adults with phenylketonuria.* FDA / PRNewswire summary.

Hespress FR. (2025, July 30). *La FDA approuve un traitement innovant de PTC Therapeutics contre une maladie métabolique rare.*

2) Études scientifiques sur l'impact de la maladie et des traitements actuels

(Ces études ne portaient pas nécessairement sur Séphience mais éclairent de manière utile les enjeux nutritionnels, cognitifs, psychosociaux et métaboliques associés à la PCU.)

Nutrition, métabolisme et profil alimentaire des patients PCU

Aguiar, A., et al. (2023). *Dietary intake in individuals with phenylketonuria: An integrative review.*
→ Montre la prévalence d'une alimentation très riche en glucides, pauvre en protéines naturelles, et les déséquilibres nutritionnels associés.

García-Jiménez, E., et al. (2018). *Carbohydrate status in patients with phenylketonuria.*
→ Décrit un profil glucidique anormal et des déséquilibres métaboliques chez les adultes PCU.

Rocha, J. C., et al. (2023). *Risk of developing insulin resistance in adult subjects with PKU.*
→ Indique que les adultes PCU présentent un risque accru de résistance à l'insuline.

Expérience psychosociale, qualité de vie et fardeau du régime

Anjema, K., et al. (2009). *How individuals with phenylketonuria experience their illness.*

→ Étude qualitative montrant l'exclusion sociale, l'anxiété et la fatigue émotionnelle liée au régime.

Muntau, A., et al. (2020). *Psychosocial functioning in children with PKU.*

→ Montre l'impact direct du régime sur le bien-être des enfants et de leur famille.

Cognition, fonctions exécutives et effets neurologiques

van Vliet, D., et al. (2021). *Cognitive outcomes in early-treated adults with PKU.*

→ Documente la persistance de différences cognitives, même chez les adultes traités dès la naissance.

de Sonneville, L. M. J., et al. (2022). *Meta-analyses of cognitive functions in early-treated adults with PKU.*

→ Montre des atteintes récurrentes des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement.

Whiteley, A. M., et al. (2024). *Reversible white matter changes following a 4-week high phenylalanine exposure.*

→ Montre que certaines atteintes de la substance blanche sont réversibles lorsque les taux de phénylalanine sont mieux contrôlés.

Effort physique et réponse métabolique spécifique

MacDonald, A., et al. (2015). *Acute exercise in treated phenylketonuria patients.*

→ Montre une réponse métabolique spécifique et des variations biochimiques lors d'efforts physiques.

6. Questionnaire – Partie F : Méthodes

Méthodes utilisées pour renseigner ce questionnaire



Indiquer la méthode utilisée pour renseigner les différentes parties de ce questionnaire (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, entretiens qualitatifs de patients ou de proches ayant eu accès aux traitements lors d'essais cliniques, appels téléphonique, nombre de participants, échanges internationaux avec des associations de pays où le traitement est déjà commercialisé, avec les périodes concernées).

Selon quelles méthodes avez-vous renseigné les chapitres sur l'impact de la maladie et les traitements actuellement disponibles ?

Pour renseigner les chapitres relatifs à l'impact de la maladie et aux traitements actuellement disponibles, voici la méthodologie précise que nous avons appliqué :

Nous avons dans un premier temps pris connaissance du questionnaire officiel mis à disposition des associations ainsi que des documents d'accompagnement fournis par la HAS pour guider les contributions. Afin de garantir la pertinence de notre démarche, nous avons sollicité l'avis de plusieurs experts reconnus, notamment Jean-Meidi ALILI, référent de la filière G2M, ainsi que des médecins de centres de référence connaissant bien les processus d'évaluation de la HAS (en particulier le Pr François Labarthe et le Dr Jean-Baptiste Arnoux). Ces experts ont validé le bien fondé de notre souhait de répondre en tant qu'association ainsi que notre approche méthodologique (sollicitation des adhérents et du conseil médical par questionnaire).

Sur cette base, nous avons construit deux questionnaires originaux :

1. **Un questionnaire destiné aux patients PCU et aux proches**, diffusé auprès de nos adhérents et de notre communauté via mailing et réseaux sociaux (192 réponses recueillies). Les questions posées sont, sauf mention contraire, strictement celles figurant dans le questionnaire officiel de la consultation, et principalement sous forme de réponse ouverte afin de ne pas orienter les réponses.
2. **Un questionnaire complémentaire destiné à notre Conseil Médical**, afin de documenter leurs visions des patients et proches de patients, ainsi que les aspects techniques, cliniques ou méthodologiques nécessitant un niveau d'expertise spécifique.

Notre **Conseil Médical**, professionnels de santé experts dans la prise en charge de la PCU et exerçant dans des centres de références Maladies Rares en France, dont la composition est publique et disponible sur notre site, comprend des spécialistes de la PCU dans toutes les disciplines concernées :

- **Pédiatrie** : Pr François LABARTHE (coordinateur), Dr Karine MENTION, Dr Jean-Baptiste ARNOUX
- **Suivi adulte** : Pr François MAILLOT, Dr Sybil CHARRIERE
- **Biologie** : Dr David CHEILLAN

- **Diététique** : Annick PERRIER, Aline DERNIS
- **Psychologie** : Claire JONVEL

Sept membres ont répondu (de manière anonyme). Les questions les plus techniques — par exemple celles portant sur le recueil de données en accès précoce, la sécurité neurologique ou les critères d'évaluation clinique — ont été posées exclusivement à ce panel expert.

Ces 2 questionnaires, proposés en français, ont été ouverts en date du 02/02/2026 et clôturés en date du 05/03/2026.

Le questionnaire à destination des patients PCU et de leurs proches a été pré-testés auprès de 4 membres du comité d'administration de l'association, eux-mêmes patients adultes PCU ou parents d'enfants PCU.

Notre méthodologie combine ainsi des **données quantitatives et qualitatives** :

a) Questions fermées / choix multiples : Utilisées pour quantifier les types d'impacts : de la maladie sur la vie des patients ou des proches des patients

b) Questions ouvertes (texte libre) : Utilisées pour documenter :

- la perception des traitements existants,
- les attentes et craintes vis-à-vis d'un nouveau traitement.
- l'impact cognitif, émotionnel et social,
- la charge mentale et les contraintes du régime,
- les effets vécus lors d'élévations du taux de phénylalanine,
- les expériences personnelles et familiales,
- les motivations, attentes et inquiétudes face à Séphience.

Les réponses libres ont fait l'objet d'un regroupement en familles d'arguments. Lorsque pertinent, les occurrences ont été quantifiées pour identifier les tendances les plus représentatives.

c) Analyses complémentaires

Nous avons :

- produit des graphes et analyses descriptives via des outils internes,
- consolidé les verbatims afin d'illustrer sans déformer la représentativité des réponses,

Positionnement scientifique et neutralité

Notre contribution ne repose pas sur une revue de littérature, considérant que les aspects médicaux et publiés sont déjà connus et maîtrisés par la HAS. Nous nous sommes appuyés exclusivement sur :

- les données déclaratives des patients et de leurs proches,
- l'avis de notre Conseil Médical,
- aucune donnée industrielle, ni données cliniques internes.

Selon quelles méthodes avez-vous recueilli l'expérience des patients avec ce traitement ?

L'expérience des patients a été recueillie via un questionnaire dédié diffusé auprès de notre communauté (192 répondants), incluant des questions fermées et des questions ouvertes analysées thématiquement. Un second questionnaire, destiné à notre Conseil Médical (7 répondants), a permis de documenter les aspects techniques. Nous avons également pris en compte le témoignage d'un patient ayant utilisé Séphience dans un essai clinique. L'ensemble des données a été consolidé sans recours à une revue de littérature ni à des informations industrielles.

Sauf indication contraire dans ce document pour certaines questions spécifiques, les questions ont été posées telles quelles dans nos enquêtes, autant à nos adhérents et abonnés numériques qu'à notre Conseil Médical.

Quelles sont les personnes qui ont contribué significativement à la rédaction de la contribution ?

La rédaction ainsi que l'analyse des réponses des enquêtes, puis la rédaction des réponses au sein de ce document ont été réalisées par Perrine Ouellette, secrétaire de l'association.

La relecture et l'approbation du document a été faite par l'ensemble du Comité d'Administration de l'association.

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures pour soutenir sa contribution ? Si oui, lesquelles ?

Nous avons sollicité la filière G2M pour connaître les bonnes pratiques afin de répondre à ce type de consultation. Ils nous ont suggéré de procéder avec une enquête et nous ont indiqué les enjeux principaux qu'il était nécessaire de documenter (qualité de vie, performance des traitements actuels, etc.)

Une fois les enquêtes construites, les adhérents et abonnés numériques de l'association ont été sollicités, ainsi que le Conseil Médical de l'association. Les enquêtes ont été collectées anonymement tout en laissant la possibilité de s'identifier pour ceux qui acceptaient d'être cités en témoignages.

Enfin, l'entreprise PTC a pris contact avec l'association pour nous informer de cette consultation et de notre pouvoir de réponse.

Pouvez-vous nous donner une estimation du temps qui a été nécessaire pour rédiger cette contribution ?

Les enquêtes ont été ouvertes pendant un mois. Le temps moyen de réponse à ces questionnaires est de 20 minutes pour nos adhérents et abonnés numériques (192 réponses) et 48 minutes pour les membres du Conseil Médical (7 réponses).

La mise au point des enquêtes, leur traitement avec l'analyse des réponses a sollicité 3 jours entiers d'une personne. La rédaction des réponses synthétiques pour ce document a nécessité une nouvelle journée. Afin de réaliser l'analyse et la rédaction de ce document, l'assistance de l'IA, par le biais de Copilot 365 en version privée (afin de garantir la confidentialité des données) a été utilisée.

Avez-vous rencontré des difficultés pour remplir ce questionnaire, et si oui, lesquelles ?

Non mais le travail est minutieux pour obtenir un rendu le plus fidèle possible aux retours qui nous ont été faits.

Remerciements

Nous vous remercions vivement pour votre apport et votre temps passé. Nous les savons importants. Votre contribution sera prise en compte par la Commission de la transparence. Elle sera distribuée à tous les membres de cette dernière au même titre que les autres pièces du dossier, et fera l'objet d'une présentation orale par les membres des commissions nommés en qualité de membres adhérents d'une association d'usagers avant les délibérations.

Conception du questionnaire

Ce questionnaire a été construit en collaboration avec des représentants associatifs via un groupe de travail dédié. Pour plus d'information, [cliquez ici](#).

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

