RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

RAVICTI (FENILBUTIRATO DE GLICEROL)

Como terapêutica adjuvante para o tratamento crónico de doenças do ciclo da ureia que não conseguem tratar-se apenas através da restrição proteica na dieta e/ou suplementação com aminoácidos.

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

29/12/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 23/11/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Fenilbutirato de glicerol

Nome do medicamento: Ravicti

Apresentação(ões): Ravicti - 1 Unidade, líquido oral, 1.1 g/ml, registo n.º 5714712

Titular da AIM: Immedica Pharma AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: como terapêutica adjuvante para o tratamento crónico de doentes com doenças do ciclo da ureia (DCU) incluindo deficiências de carbamilfostato sintetase I (CPS), ornitina carbamoil transferase (OTC), arginino-succinato sintetase (ASS), arginino-succinato ligase (ASL), arginase I (ARG) e ornitina translocase (síndrome dehiperornitinemia-hiperamoniemiahomocitrulinemia [HHH]) que não conseguem tratar-se apenas através da restrição proteica na dieta e/ou suplementação com aminoácidos. Ravicti tem de ser utilizado em conjunto com uma restrição proteica na dieta e, em alguns casos, suplementos dietéticos (por exemplo, aminoácidos essenciais, arginina, citrulina, suplementos calóricos isentos de proteínas).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA: Face ao comparador fenilbutirato de sódio o medicamento Ravicti (fenilbutirato de glicerol) foi considerado equivalente, na indicação em avaliação, por não ter sido demonstrado valor terapêutico acrescentado, face aos comparadores definidos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA: O medicamento Ravicti (Fenilbutirato de glicerol), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O ciclo da ureia caracteriza-se por ser a fonte de produção de arginina, ornitina e citrulina endógena, sendo também o principal mecanismo de eliminação dos desperdícios de nitrogénio resultantes do turnover de proteínas. O ciclo da ureia é ainda o principal mecanismo para o metabolismo de outros compostos nitrogenados, como a adenosina monofosfato e inclui enzimas da via de produção de ácido nítrico.

As doenças do ciclo da ureia resultam de défices hereditários em uma das seis enzimas do ciclo (CPS1 – carbomoilfosfato sintetase I, OTC – ornitina transcarbamilase, ASS1 – sintetase do ácido argininosuccínico, ASL – liase do ácido argininosuccínico, ARG1 – arginase, NGAS – N-acetil glutamato sintetase) ou nos seus dois transportadores (ORNT1 – ornitina translocase e Citrina).

A gravidade dos defeitos do ciclo da ureia é influenciada pela posição da proteína deficitária na via e com a gravidade do defeito.

A deficiência grave ou a ausência total de atividade de qualquer das 4 enzimas iniciais da via (SPS1, OTC, ASS1 e ASL) ou da produção do cofator (NGAS) resulta na acumulação da amónia. Estes casos apresentam-se no período neonatal, apesar da aparência normal ao nascimento, as manifestações clínicas de edema cerebral e outros sintomas relacionados como a letargia, anorexia, hiper ou hipoventilação, hipotermia, convulsões e coma surgem precocemente. Muitas vezes estes sintomas desenvolvem-se após a alta da maternidade e podem não ser reconhecidos de imediato.

Nos casos mais ligeiros ou com ausência parcial da atividade das enzimas do ciclo, a acumulação de amónia pode ser desencadeada em quase qualquer altura da vida, habitualmente por uma doença aguda intercorrente ou outra situação de stress (por exemplo, por uma cirurgia, jejum prolongado, férias ou período periparto), resultando no aumento da concentração sérica da amónia. O episódio de aumento da concentração sérica da amónia é marcado por perda de apetite, vómitos, letargia e alterações comportamentais. Podem ocorrer também perturbações do sono, delírios, alucinações e psicose. No EEG pode ser observado um padrão encefalopático (ondas lentas) durante o episódio agudo, tal como atrofia cerebral inespecífica na RM cerebral.

Os defeitos dos transportadores de aminoácidos podem causar hiperamoniemia, contudo a deficiência do ORNT1 também se pode apresentar com disfunção hepática crónica. A deficiência da citrina apresenta-se tipicamente com hiperamoniemia na adolescência ou idade adulta, mas pode apresentar-se também na infância através de colestase intra-hepática.

Historicamente os nascidos com hiperamoniemia tinham um prognóstico muito reservado. Com a identificação rápida e com as atuais estratégias terapêuticas a sobrevivência melhorou dramaticamente nas últimas décadas. Os dados mais recentes mostram a existência de scores das escalas da inteligência menos afetados que anteriormente.

A incidência das DCU estima-se que seja de 1:35.000 nascimentos.

O tratamento das DCU deve ser realizado em centros especializados com disponibilidade de técnicas dialíticas para eliminação da amónia e nutrição adequada para o defeito em causa.

O tratamento crónico é ajustado para cada um dos defeitos enzimáticos, contudo implica restrição proteica na dieta e, em alguns casos, suplementos dietéticos (por exemplo, aminoácidos essenciais, arginina, citrulina, suplementos calóricos isentos de proteínas), podendo também ser utilizados agentes como o fenilbutirato de sódio, fenilacetato de sódio, benzoato de sódio ou ácido fenilbutírico.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O mecanismo de ação do fenilbutirato de glicerol é um medicamento que se liga ao azoto. É um triglicérido contendo 3 moléculas de PBA ligadas a uma estrutura de glicerol.

As DCU são deficiências hereditárias de enzimas ou de transportadores necessários à síntese de ureia a partir de amónia (NH3, NH4+). A ausência destas enzimas ou transportadores resulta na acumulação de amónia no sangue e no cérebro dos doentes afetados em níveis tóxicos. O fenilbutirato de glicerol é hidrolisado pelas lipases pancreáticas para dar origem a PBA, que é convertido por beta-oxidação em PAA, a metade mais ativa do fenilbutirato de glicerol. O PAA conjuga-se com glutamina (que contém 2 moléculas de azoto) através da acetilação no fígado e rins para formar PAGN, que é excretado pelos

rins. Em termos molares, o PAGN, como a ureia, contém 2 moles de azoto e constitui um veículo alternativo para a excreção do azoto residual.

As alternativas ao fenilbutirato de glicerol são o fenilbutirato de sódio, fenilacetato de sódio, benzoato de sódio ou ácido fenilbutírico, para utilização em associação com a dieta e suplementos dietéticos, nos casos que não respondem a estas medidas.

Adequação das apresentações à posologia[1]

De acordo com a Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, a dimensão atual da embalagem do medicamento Ravicti®, frasco de 25 ml contendo líquido oral doseado a 1,1 g/ml, encontra-se de acordo com a posologia aprovada no Resumo das Características do Medicamento.

Horizonte temporal[1]

O tratamento é para ser realizado a longo prazo, ao longo da vida dos doentes.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento[1]

Portugal possui uma população de 10.344.802 pessoas pelos censos de 2021. A incidência das doenças do ciclo da ureia é de 1:35000. Sendo assim, será espectável que existam 295 pessoas. Destas podemos estimar que cerca de 50% poderão passar para fenilbutirato de glicerol, sendo desta forma espectável o tratamento de 148 doentes em Portugal.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de fenilbutirato de glicerol *como terapêutica adjuvante para o tratamento crónico de doentes com doenças do ciclo da ureia incluindo deficiências de carbamilfosfato sintetase I, ornitina carbamoil transferase, arginino-succinato sintetase, arginino-succinato ligase, arginase I e ornitina translocase (síndrome de hiperornitinemia-hiperamoniemia homocitrulinemia) que não conseguem tratar-se apenas através da restrição proteica na dieta e/ou suplementação com aminoácidos.*

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de fenilbutirato de glicerol.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes com doenças do ciclo da ureia que não conseguem tratar-se apenas através da restrição proteica na dieta e/ou suplementação com aminoácidos	Fenilbutirato de glicerol	– Fenilbutirato de sódio – Benzoato de sódio

***** A intervenção e os comparadores são usados em combinação com dieta e suplementos de aminoácidos

Termos de comparação[1]

Tabela 2: *Termos de comparação*[1]

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	**Fenilbutirato de glicerol:** Dose de início para doentes naïves: 8,5 ml/m2/dia (9,4 g/m2/dia) se área de superfície corporal (ASC) < 1,3 m2 7 ml/m2/dia (8 g/m2/dia) se ASC ≥ 1,3 m2 Dose para *Switch*: Dose de Ravicti® (ml) = Dose de NaPBA comprimidos (g) x 0,86; Dose de Ravicti® (ml) = Dose de NaPBA pó (g) x 0,81.
	Medicamento comparador	– Fenilbutirato de sódio – Benzoato de sódio De acordo com o RCM
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medida de resultados*) definidos encontram-se na Tabela 3. Foram classificadas estas *medidas de resultado* por grau de importância em "críticos" e "importantes, mas não críticos".

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medida de resultado	**Pontuação**	**Importância**
Mortalidade	9	Crítica
Qualidade de vida	8	Crítica
Crises agudas de hiperamoniemia	8	Crítica
Sintomas de hiperamoniemia (neurológicos e hepáticos)	7	Crítica
Amoniemia ou outros doseamentos séricos ou urinários	6	Importante
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu o CSR de quatro estudos de fase 2 / 3 em doentes com pelo menos 6 anos de idade com doenças do ciclo da ureia (UP 1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 e HPN-100-007).

O estudo UP 1204-003, foi um estudo de fase 2, aberto, de braço único, de transição (de fenilbutirato de sódio para fenilbutirato de glicerol), de escalação de dose, que incluiu 13 doentes com doenças do ciclo da ureia tratados com terapêutica de manutenção com fenilbutirato de sódio. Trata-se de um estudo não comparativo, de braço único, não sendo relevante para a presente avaliação.

O estudo HPN-100-005, foi um estudo aberto, de braço único, de transição (de fenilbutirato de sódio para fenilbutirato de glicerol), que incluiu 11 crianças com pelo menos 6 anos (7 crianças com idades entre os 6 e 11 anos; e 4 adolescentes com idades entre os 12 e os 17 anos), com doenças do ciclo da ureia, que receberam fenilbutirato de sódio durante 7 dias, seguido de fenilbutirato de glicerol durante 7 dias, com determinação da amoniemia. O estudo foi seguido de um período de extensão de 12 meses, para avaliar segurança. Trata-se de um estudo não comparativo, de braço único, com um número reduzido de crianças, não sendo relevante para a presente avaliação.

O estudo HPN-100-006, foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação e dupla simulação, cruzado, de fase 3, que incluiu 46 doentes adultos com doenças do ciclo da ureia, tratados com fenilbutirato de sódio em dose estável há pelo menos uma semana, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem fenilbutirato de glicerol (n= 22), ou fenilbutirato de sódio (n= 23), durante 14 dias (1º período), e depois cruzaram para receber o tratamento alternativo, também durante 14 dias (2º período), e avaliou o controlo de amónia nas últimas 24 horas de cada período, usando a área sob a curva. O estudo teve um desenho de não inferioridade, sendo a margem de não-inferioridade de 25%. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação, tendo este estudo sido analisado.

O estudo HPN-100-007 foi um estudo aberto, de braço único, de avaliação de segurança a 12 meses de fenilbutirato de glicerol, que incluiu 60 doentes com doenças do ciclo da ureia (51 doentes adultos e 9 doentes pediátricos com mais de 6 anos), 40 dos quais participaram no estudo HPN-100-006. Trata-se de um estudo não comparativo, de braço único, não sendo relevante para a presente avaliação.

O TAIM submeteu ainda dois estudos adicionais (HPN-100-011 e HPN-100-012).

O estudo HPN-100-011 foi um estudo aberto, de braço único, para avaliar segurança de fenilbutirato de glicerol, que incluiu os doentes que terminaram a fase de extensão dos estudos HPN-100-005, HPN-100-006, e HPN-100-012. Por ser um estudo não comparativo foi considerado não relevante para a presente avaliação.

O estudo HPN-100-012 foi um estudo aberto, de braço único, de transição (de fenilbutirato de sódio para fenilbutirato de glicerol), que incluiu 15 crianças com idades entre os 29 dias e os 6 anos, com doenças do ciclo da ureia, que avaliou farmacocinética ao longo de 24 horas. Este estudo foi seguido de um período de extensão a longo prazo que se encontrava ainda a decorrer à data do CSR. Embora este estudo tenha sido relevante para a extensão da indicação aos grupos de crianças com idades entre os 29 dias e os 6 anos, por se tratar de uma avaliação farmacocinética que já foi avaliada pela Agência Europeia do Medicamento, não será aqui descrito em detalhe.

Descrição dos estudos analisados

Estudo HPN-100-006[2]

Desenho de estudo

O estudo HPN-100-006[2], foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação e dupla simulação, cruzado, de fase 3, que incluiu 46 doentes adultos com doenças do ciclo da ureia, tratados com fenilbutirato de sódio em dose estável há pelo menos uma semana, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem fenilbutirato de glicerol (n= 22), ou fenilbutirato de sódio (n= 23), durante 14 dias (1º período), e depois cruzaram para receber o tratamento alternativo, também durante 14 dias (2º período), e avaliou o controlo de amónia nas últimas 24 horas de cada período, usando a área sob a curva. O estudo teve um desenho de não inferioridade, sendo a margem de não-inferioridade de 25%.

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com doenças do ciclo da ureia, envolvendo deficiências de carbamilfosfato sintetase, ornitina carbamoil transferase, ou arginino-succinato sintetase, confirmadas por testes enzimáticos, bioquímicos, ou genéticos, tratados com fenilbutirato de sódio em

dose estável há pelo menos uma semana, e sem evidência clínica de hiperamoniemia e níveis de amónia superiores ou igual a 100 µmol/L nas duas últimas semanas.

Foram excluídos os doentes com evidência clínica de hiperamoniemia e níveis de amónia superiores ou igual a 100 µmol/L nas duas últimas semanas, com utilização de uma terapêutica em investigação nos 30 dias anteriores, com infeção ativa ou qualquer condição que suba os níveis de amónia, com alteração significativa das enzimas hepáticas (grau 3 ou maior), com utilização de benzoato de sódio na semana anterior, com história de prolongamento do intervalo QT ou um QTc >450 ms no *screening*, ou com transplante hepático.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, na proporção de 1:1, para receberem fenilbutirato de glicerol (braço B) ou fenilbutirato de sódio (braço A), durante 14 dias (1º período), e depois cruzaram para receber o tratamento alternativo, também durante 14 dias (2º período). O estudo teve um desenho em dupla ocultação e dupla simulação. O fármaco a que os doentes estavam alocados era suposto estar oculto para os investigadores e restante pessoal do estudo.

O esquema de aleatorização foi feito centralmente por computador, e está representado na Tabela 4.

Tabela 4: *aleatorização do tratamento*

Arm	Period 1 (2 weeks)	Period 2 (2 weeks)
A	NaPBA + HPN-100 placebo	HPN-100 + NaPBA placebo
B	HPN-100 + NaPBA placebo	NaPBA + HPN-100 placebo

NaPBA- fenilbutirato de sódio; HPN-100: fenilbutirato de glicerol

Fonte: Extraído de referência 2

Procedimentos

O fenilbutirato de sódio foi administrado por via oral, três vezes por dia, na dose de 450 - 600 mg/kg/dia, em recém-nascidos, bebés e crianças com menos de 20 kg de peso, e na dose de 9,9 - 13,0 g/m^2/dia em crianças com mais de 20 kg de peso, adolescentes e adultos. O fenilbutirato de glicerol foi administrado

por via oral, três vezes por dia com as refeições, numa dose fenilbutirato de sódio-equivalente, sendo a dose máxima recomendada de fenilbutirato de glicerol em doentes com menos de 20 quilos 0,52 ml/Kg/dia (equivalente a 600 mg/Kg/dia de fenilbutirato de sódio), e era de 11,2 ml/m^2/dia em doentes mais pesados (equivalente a 13 g/m^2/dia de fenilbutirato de sódio).

Os procedimentos efetuados durante o estudo podem ser observados na Tabela 5.

Tabela 5: *procedimentos efetuados durante o estudo*

	Screen	Day 1	Day 7	Day 14	Day 15	Day 21	Day 28	Day 29
Window (+/-days)	**-30 to 1**	**2**	**2**	**1**	**NA**	**2**	**2**	**NA**
Visit No.	**1**	**2**	**3**	**4**	**NA**	**5**	**6**	**NA**
Informed Consent	X							
Inclusion / Exclusion	X							
Medical History	X							
Physical Exam (including neurological assessment)	X		X	X		X	X	
Concomitant Medications	X	X		X			X	
Weight	X			X			X	
Height	X							
Vital Signs	X	X	X	X		X	X	
Safety Labs	X	X	X	X		X	X	
ECG	X	X	X	X		X	X	
Urine Pregnancy Test	X	X		X			X	
Single Blood Sample for Ammonia	X	X	X			X		
Single Blood Sample for PK		X	X			X		
Spot Urine				X	X		X	X
Randomize		X						
Calculate NaPBA/HPN-100 Dose	X							
Dispense Period 1 Study Drug 1 with Compliance Diary		X						
Start Initial Treatment		X						

	Screen	Day 1	Day 7	Day 14	Day 15	Day 21	Day 28	Day 29
Window (+/-days)	**-30 to 1**	**2**	**2**	**1**	**NA**	**2**	**2**	**NA**
Visit No.	**Screen**	**Day 1**	**Day 7**	**Day 14**	**Day 15**	**Day 21**	**Day 28**	**Day 29**
Collect Compliance Diary and Assess Study Drug Compliance				X			X	
Dispense Period 2 Study Drug with Compliance Diary					X			
Start Second Treatment					X			
Collect Study Drug Bottles					X			X
Dispense Diet Diary and Perform Diet Assessment and Counseling		X		X			X	
Collect Diet Diary				X			X	
SF-36		X						
Offer HPN-100-007 Study								X
Adverse Events		X	X	X	X	X	X	X
24-h Ammonia Samples				X			X	
24-h Urine Sampling		X	X	X		X	X	
Amino Acid Panel		X		X			X	
24-h PK Blood Samples				X			X	
Discharge					X			X

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a área sob da curva da amónia sérica durante 24h nos dias 14 e 28.

As medidas de resultado secundárias incluíram o valor máximo de amónia sérica observada com fenilbutirato de sódio versus fenilbutirato de glicerol; taxa de valores de amónia acima do limite superior do normal com fenilbutirato de sódio versus fenilbutirato de glicerol; número e gravidade das crises de hiperamoniemia sintomáticas; correlação entre a excreção de PAGN na urina de 24h e a AUC da amónia sérica de 24h. Foi ainda avaliada a farmacocinética e medidas de segurança.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar, que incluiu todos os doentes que receberam qualquer quantidade da medicação de estudos, avaliados no grupo ao qual foram alocados.

O estudo foi desenhado para mostrar não inferioridade de fenilbutirato de glicerol em relação a fenilbutirato de sódio, na medida de resultado primária, sendo a margem de não inferioridade de 25%. Considerou-se existir não inferioridade se a diferença entre fenilbutirato de glicerol e fenilbutirato de sódio tivesse significado estatístico a um nível de alfa (unilateral) de 0,025 ou se o limite superior do intervalo de confiança 95% da razão das médias de tratamento (fenilbutirato de glicerol / fenilbutirato de sódio) fosse inferior ou igual a 1,25.

Estimou-se que seria necessário incluir 44 doentes avaliáveis, numa relação de 1:1, para detetar com um poder de 90%, uma razão nas médias da amónia sanguínea AUC_{0-24} entre fenilbutirato de glicerol e fenilbutirato de sódio que não excedesse 1,25. Estes cálculos tiveram por base um alfa unilateral de 0,025, um desvio padrão de 0,225, e uma razão de médias entre grupos esperada de 1.

Para controlar o erro de tipo 1 em 5%, as medidas de resultado secundárias seriam testadas pela seguinte ordem usando o procedimento de Hochberg: S1-correlação entre a excreção de PAGN na urina de 24h e a AUC da amónia sérica de 24h; S2- o valor máximo de amónia sérica observada com fenilbutirato de sódio versus fenilbutirato de glicerol; S3- taxa de valores de amónia acima do limite superior do normal com fenilbutirato de sódio versus fenilbutirato de glicerol.

Resultados

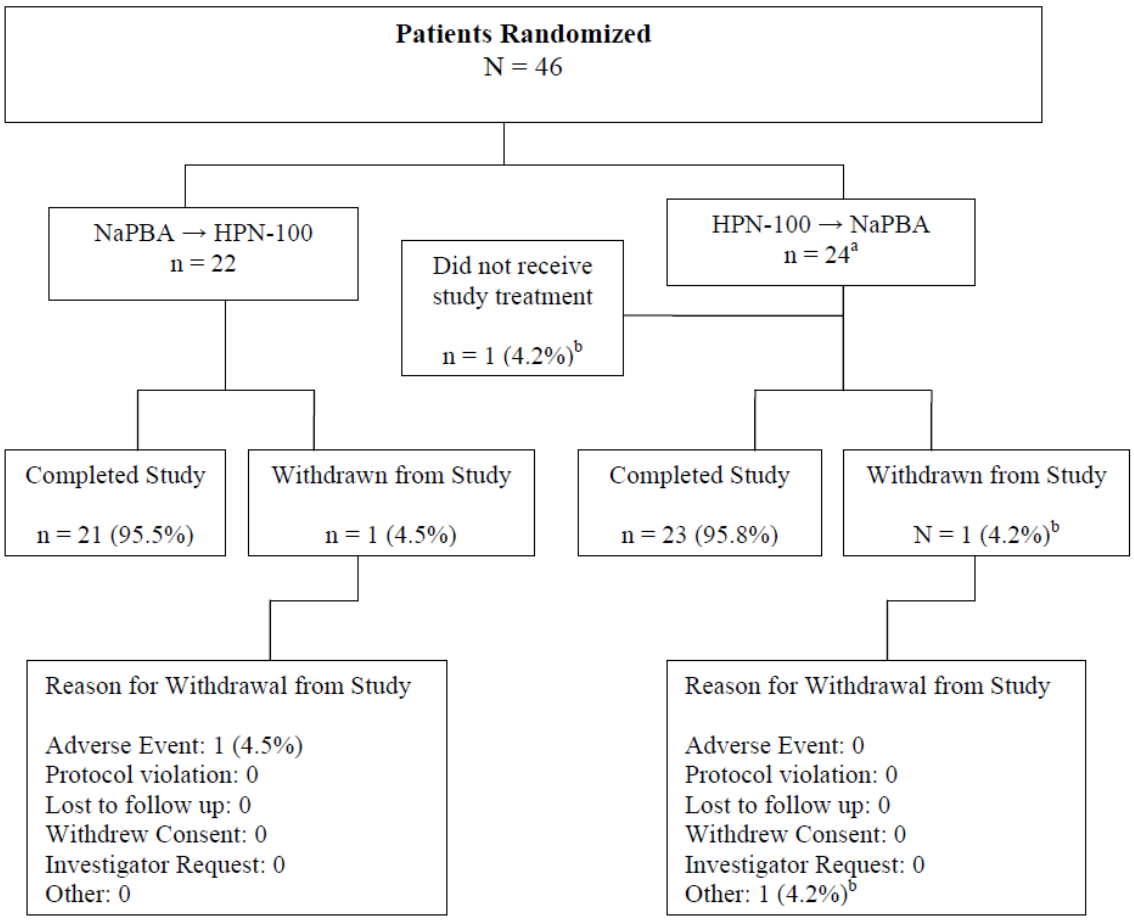
O estudo teve início a 12 de outubro de 2009, e terminou a 9 de setembro de 2010.

Fluxo de doentes

O estudo HPN-100-006 incluiu 46 doentes adultos com doenças do ciclo da ureia, envolvendo deficiências de carbamilfosfato sintetase, ornitina carbamoil transferase, ou arginino-succinato sintetase, dos quais 22 foram aleatorizados a fenilbutirato de sódio, e 24 doentes a fenilbutirato de glicerol. Um doente no grupo fenilbutirato de glicerol, e 0 doentes no grupo fenilbutirato de sódio, não receberam a medicação de estudo. Não completou o estudo um doente em cada grupo de tratamento.

Estes dados são apresentados na Figura 1.

Figura 1: *Fluxo de doentes*



Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 32,7 anos, 68,9% eram do sexo feminino, 77,8% de raça branca e 6,7% de raça negra. Diferenças nas características basais não são relevantes devido ao desenho cruzado do estudo.

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: *Características demográficas dos doentes*

Demographics	**NaPBA→HPN-100 (N = 22)**	**HPN-100→NaPBA (N = 23)**	**Overall (N = 45)**
Gender [n (%)]			
Male	7 (31.8)	7 (30.4)	14 (31.1)
Female	15 (68.2)	16 (69.6)	31 (68.9)
Race [n (%)]			
White	17 (77.3)	18 (78.3)	35 (77.8)
Black/African-American	0	3 (13.0)	3 (6.7)
Asian	0	1 (4.3)	1 (2.2)
American Indian/Alaskan Native	1 (4.5)	1 (4.3)	2 (4.4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Hispanic or Latino	3 (13.6)	0	3 (6.7)
Other	1 (4.5)	0	1 (2.2)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino	5 (22.7)	3 (13.0)	8 (17.8)
Not Hispanic or Latino	17 (77.3)	20 (87.0)	37 (82.2)
Age (years) at Screening			
Mean (SD)	37.14 (15.091)	28.52 (10.526)	32.73 (13.530)
Median	33.50	24.00	28.00
Range	18.0, 75.0	18.0, 55.0	18.0, 75.0

Fonte: Extraído de referência 2

Do total, 88,9% apresentavam deficiência de ornitina carbamoil transferase, e 33,3% apresentavam doença com início na idade adulta, sendo a duração mediana de tratamento com fenilbutirato de sódio de 120 meses.

Estes dados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: *Características clínicas dos doentes*

Baseline Characteristic	NaPBA→ HPN-100 (N = 22)	HPN-100→ NaPBA (N = 23)	Overall (N = 45)
UCD Diagnosis [n (%)]			
OTC deficiency	20 (90.9)	20 (87.0)	40 (88.9)
ASS deficiency	0	3 (13.0)	3 (6.7)
CPS 1 deficiency	2 (9.1)	0	2 (4.4)
UCD Onset [n (%)]			
Neonatal (0 to ≤ 30 days)	1 (4.5)	4 (17.4)	5 (11.1)
Infantile (> 30 days to ≤ 2 years)	3 (13.6)	2 (8.7)	5 (11.1)
Childhood (> 2 years)	9 (40.9)	11 (47.8)	20 (44.4)
Adult (≥ 18 years)	9 (40.9)	6 (26.1)	15 (33.3)
Method of UCD Diagnosis [n (%)]			
Amino acid analysis	4 (18.2)	5 (21.7)	9 (20.0)
DNA mutational analysis	12 (54.5)	12 (52.2)	24 (53.3)
Enzyme analysis on liver	2 (9.1)	0	2 (4.4)
Other	4 (18.2) [a]	6 (26.1) [b]	10 (22.2)
Duration of NaPBA Treatment (months)			
n	22	22	44
Mean (SD)	121.62 (94.831)	135.51 (101.670)	128.57 (97.414)
Median	126.00	114.00	120.00
Range	0.2, 300.0	0.2, 300.0	0.2, 300.0
Form of NaPBA Treatment [n (%)]			
Powder	5 (22.7)	3 (13.0)	8 (17.8)
Tablets	17 (77.3)	19 (82.6)	36 (80.0)
Missing	0	1 (4.3)	1 (2.2)
NaPBA Daily Dose (g)			
n	22	23	45
Mean (SD)	14.33 (6.103)	14.74 (7.554)	14.54 (6.808)
Median	15.00	15.00	15.00
Range	1.5, 24.0	3.0, 36.0	1.5, 36.0
Patients with a G-tube [n (%)]	0	0	0

Fonte: Extraído de referência 2

Do total, 20% tinham tido pelo menos uma crise de hiperamoniemia, sendo os fatores precipitantes mais frequentes alteração na dieta (5,6%), infeção (27,8%), doença intercorrente (11,1%), falta de aderência à medicação (22,2%), e outras (44,4%). Os sintomas mais frequentes foram cefaleias (44,4%), letargia episódica (55,6%), psicose episódica (5,6%), vómitos recorrentes (44,4%), e outros (55,6%).

A Tabela 8 mostra a história de crises de hiperamoniemia.

Tabela 8: *história de crises de hiperamoniemia*

Baseline Characteristic	NaPBA→ HPN-100 (N = 22)	HPN-100→ NaPBA (N = 23)	Overall (N = 45)
Number of Patients with at Least One Hyperammonemic Crisis [n (%)]	4 (18.2)	5 (21.7)	9 (20.0)
Number of Crises	7	11	18
Precipitating Factors [events, n (%)]			
Change in diet	0	1 (9.1)	1 (5.6)
Infection	2 (28.6)	3 (27.3)	5 (27.8)
Intercurrent illness	2 (28.6)	0	2 (11.1)
Non-compliance with UCD medication	3 (42.9)	1 (9.1)	4 (22.2)
Other[a]	3 (42.9)[b]	5 (45.5)[c]	8 (44.4)
None	2 (28.6)	2 (18.2)	4 (22.2)
Clinical Symptoms [events, n (%)]			
Chronic migraine headaches	3 (42.9)	5 (45.5)	8 (44.4)
Episodic lethargy	3 (42.9)	7 (63.6)	10 (55.6)
Psychosis (episodic)	1 (14.3)	0	1 (5.6)
Recurrent vomiting	1 (14.3)	7 (63.6)	8 (44.4)
Other	3 (42.9)	7 (63.6)	10 (55.6)
Ammonia Level at Admission (µmol/L)			
n	5	10	15
Mean (SD)	161.76 (15.294)	166.20 (49.627)	164.72 (40.679)
Median	167.35	161.00	161.00
Min, Max	140.9, 179.0	88.0, 255.0	88.0, 255.0
Peak Ammonia Level (µmol/L)			
n	5	9	14
Mean (SD)	165.83 (18.583)	169.11 (44.524)	167.94 (36.453)
Median	167.35	161.00	163.50
Min, Max	143.3, 188.0	119.0, 255.0	119.0, 255.0

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Área sob da curva da amónia sérica durante 24h nos dias 14 e 28

Na população ITT, a média dos níveis de amónia no sangue foi de 976,6±865,4 µmol.h/L no grupo fenilbutirato de sódio, e de 865,9±660,5 µmol.h/L no grupo fenilbutirato de glicerol (diferença entre grupos -111±579,0.

A razão das médias geométricas fenilbutirato de glicerol / fenilbutirato de sódio foi de 0,91 (IC95% 0,799 a 1,034), ficando demostrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% não indica a existência de superioridade.

Correlação entre a excreção de PAGN na urina de 24h e a AUC da amónia sérica de 24h

Estes dados não são reportados.

Valor máximo de amónia sérica

Estes dados apenas são reportados de forma descritiva. O TAIM refere que as diferenças observadas não têm significado estatístico.

Taxa de valores de amónia acima do limite superior do normal

Estes dados apenas são reportados de forma descritiva. O TAIM refere que as diferenças observadas não têm significado estatístico.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 23/45 doentes (51,1%) no grupo fenilbutirato de sódio, e em 27/44 doentes (61,4%) no grupo fenilbutirato de glicerol.

Observaram-se eventos adversos graves em 1/45 doentes (2,2%) no grupo fenilbutirato de sódio, e em 1/44 doentes (2,3%) no grupo fenilbutirato de glicerol.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 1/45 doentes (2,2%) no grupo fenilbutirato de sódio, e em 0/44 doentes (0%) no grupo fenilbutirato de glicerol.

Não se observaram mortes por eventos adversos em nenhum dos grupos de tratamento.

Os eventos adversos mais frequentes, nos grupos fenilbutirato de sódio e fenilbutirato de glicerol foram, respetivamente, desconforto abdominal (6,7% vs. 0%), dor abdominal (4,4% vs. 6,8%), diarreia (6,7% vs.

15,9%), dispepsia (6,7% vs. 4,5%), flatulência (2,2% vs. 13,6%), náuseas (6,7% vs. 2,3%), desconforto oral (4,4% vs. 0%), e vómitos (4,4% vs. 6,8%); tonturas (8,9% vs. 0%), cefaleias (8,9% vs. 13,6%); fadiga (2,2% vs. 6,8%); e diminuição do apetite (4,4% vs. 6,8%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9: *eventos adversos mais frequentes*

System Organ Class Preferred Term	**Number of Patients, n (%)**	
	NaPBA (N = 45)	**HPN-100 (N = 44)**
Patients Reporting Any TEAE	23 (51.1)	27 (61.4)
Gastrointestinal Disorders	13 (28.9)	16 (36.4)
Abdominal discomfort	3 (6.7)	0
Abdominal pain	2 (4.4)	3 (6.8)
Diarrhoea	3 (6.7)	7 (15.9)
Dyspepsia	3 (6.7)	2 (4.5)
Flatulence	1 (2.2)	6 (13.6)
Nausea	3 (6.7)	1 (2.3)
Oral discomfort	2 (4.4)	0
Vomiting	2 (4.4)	3 (6.8)
Nervous System Disorders	7 (15.6)	7 (15.9)
Dizziness	4 (8.9)	0
Headache	4 (8.9)	6 (13.6)
General Disorders and Administration Site Conditions	2 (4.4)	5 (11.4)
Fatigue	1 (2.2)	3 (6.8)
Metabolism and Nutrition Disorders	4 (8.9)	3 (6.8)
Decreased appetite	2 (4.4)	3 (6.8)
Increased appetite	2 (4.4)	0
Investigations	2 (4.4)	3 (6.8)
Ammonia increased	1 (2.2)	2 (4.5)
Psychiatric Disorders	2 (4.4)	1 (2.3)
Food aversion	2 (4.4)	1 (2.3)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	2 (4.4)	2 (4.5)
Dermatitis contact	0	2 (4.5)

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de fenilbutirato de glicerol foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, fenilbutirato de glicerol não demonstrou benefício adicional em relação a fenilbutirato de sódio ou benzoato de sódio em termos de mortalidade, qualidade de vida, crises agudas de hiperamoniemia, sintomas de hiperamoniemia, ou níveis de amoniemia.

Em relação aos níveis de amoniemia, e na comparação entre fenilbutirato de glicerol e fenilbutirato de sódio, na população ITT, a média dos níveis de amónia no sangue foi de 976,6±865,4 µmol.h/l no grupo fenilbutirato de sódio, e de 865,9±660,5 µmol.h/l no grupo fenilbutirato de glicerol (diferença entre grupos -111±579,0). A razão das médias geométricas fenilbutirato de glicerol / fenilbutirato de sódio foi de 0,91 (IC95% 0,799 a 1,034), ficando demostrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% não indica a existência de superioridade.

Não foram reportados dados de comparação do efeito do tratamento entre fenilbutirato de sódio e fenilbutirato de glicerol, em relação a qualidade de vida, crises agudas de hiperamoniemia, ou sintomas de hiperamoniemia. O estudo HPN-100-006 não tinha poder estatístico para avaliar diferenças na mortalidade entre grupos de tratamento.

O estudo HPN-100-006 teve uma duração de 28 dias, que é insuficiente para avaliar segurança em termos comparativos.

Não foram reportados dados de comparação entre fenilbutirato de glicerol e benzoato de sódio.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

A certeza da evidência foi classificada como moderada para a medida de resultados ‘amoniemia’, e como baixa para todas as outras medidas de resultado (Tabela 10).

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Isto significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Tabela 10 - *Avaliação da certeza de resultados*

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Mortalidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	NA	baixa	1
Qualidade de vida	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	NA		0
Crises agudas de hiperamoniemia	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	NA		0
Sintomas de hiperamoniemia (neurológicos e hepáticos)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	NA		0
Amoniemia ou outros doseamentos séricos ou urinários	Sim	Sim	Sim	Sim	Não claro	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	Não***	NA	baixa	1
Eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	Não***	NA	baixa	1
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	Não***	NA	baixa	1
Mortalidade relacionada com o tratamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	Não***	NA	baixa	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

* Estudo sem poder estatístico; **Período de seguimento muito curto; ***nº eventos muito pequenos

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de fenilbutirato de glicerol *como terapêutica adjuvante para o tratamento crónico de doentes com doenças do ciclo da ureia incluindo deficiências de carbamilfosfato sintetase I, ornitina carbamoil transferase, arginino-succinato sintetase, arginino-succinato ligase, arginase I e ornitina translocase (síndrome de hiperornitinemia-hiperamoniemia homocitrulinemia que não conseguem tratar-se apenas através da restrição proteica na dieta e/ou suplementação com aminoácidos.*

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de fenilbutirato de glicerol numa única população (doentes com doenças do ciclo da ureia que não conseguem tratar-se apenas através da restrição proteica na dieta e/ou suplementação com aminoácidos), em que a intervenção era fenilbutirato de glicerol, e os comparadores eram fenilbutirato de sódio e benzoato de sódio.

O TAIM submeteu um único estudo relevante (HPN-100-006). O estudo HPN-100-006 foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação e dupla simulação, cruzado, de fase 3, que incluiu 46 doentes adultos com doenças do ciclo da ureia, tratados com fenilbutirato de sódio em dose estável há pelo menos uma semana, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem fenilbutirato de glicerol (n= 22), ou fenilbutirato de sódio (n= 23), durante 14 dias (1º período), e depois cruzaram para receber o tratamento alternativo, também durante 14 dias (2º período), e avaliou o controlo de amónia nas últimas 24 horas de cada período, usando a área sob a curva. O estudo teve um desenho de não inferioridade, sendo a margem de não-inferioridade de 25%.

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com doenças do ciclo da ureia, envolvendo deficiências de carbamilfosfato sintetase, ornitina carbamoil transferase, ou arginino-succinato sintetase, confirmadas por testes enzimáticos, bioquímicos, ou genéticos, tratados com fenilbutirato de sódio em dose estável há pelo menos uma semana, e sem evidência clínica de hiperamoniemia e níveis de amónia superiores ou igual a 100 µmol/L nas duas últimas semanas. Foram excluídos os doentes com evidência clínica de hiperamoniemia e níveis de amónia superiores ou igual a 100 µmol/L nas duas últimas semanas, com utilização de uma terapêutica em investigação nos 30 dias anteriores, com infeção ativa ou qualquer condição que suba os níveis de amónia, com alteração significativa das enzimas hepáticas

(grau 3 ou maior), com utilização de benzoato de sódio na semana anterior, com história de prolongamento do intervalo QT ou um QTc >450 ms no *screening*, ou com transplante hepático.

O estudo HPN-100-006 incluiu 46 doentes adultos com doenças do ciclo da ureia, envolvendo deficiências de carbamilfosfato sintetase, ornitina carbamoil transferase, ou arginino-succinato sintetase, dos quais 22 foram aleatorizados a fenilbutirato de sódio, e 24 doentes a fenilbutirato de glicerol. Um doente no grupo fenilbutirato de glicerol, e 0 doentes no grupo fenilbutirato de sódio, não receberam a medicação de estudo. Não completou o estudo um doente em cada grupo de tratamento.

Os doentes tinham em média 32,7 anos, 68,9% eram do sexo feminino, 77,8% de raça branca e 6,7% de raça negra. Diferenças nas características basais não são relevantes devido ao desenho cruzado do estudo. Do total, 88,9% apresentavam deficiência de ornitina carbamoil transferase, e 33,3% apresentavam doença com início na idade adulta, sendo a duração mediana de tratamento com fenilbutirato de sódio de 120 meses. Do total, 20% tinham tido pelo menos uma crise de hiperamoniemia, sendo os fatores precipitantes mais frequentes alteração na dieta (5,6%), infeção (27,8%), doença intercorrente (11,1%), falta de aderência à medicação (22,2%), e outras (44,4%). Os sintomas mais frequentes foram cefaleias (44,4%), letargia episódica (55,6%), psicose episódica (5,6%), vómitos recorrentes (44,4%), e outros (55,6%).

Em termos de eficácia comparativa, fenilbutirato de glicerol não demonstrou benefício adicional em relação a fenilbutirato de sódio ou benzoato de sódio em termos de mortalidade, qualidade de vida, crises agudas de hiperamoniemia, sintomas de hiperamoniemia, ou níveis de amoniemia. Em relação aos níveis de amoniemia, e na comparação entre fenilbutirato de glicerol e fenilbutirato de sódio, na população ITT, a média dos níveis de amónia no sangue foi de 976,6±865,4 µmol.h/L no grupo fenilbutirato de sódio, e de 865,9±660,5 µmol.h/L no grupo fenilbutirato de glicerol (diferença entre grupos -111±579,0). A razão das médias geométricas fenilbutirato de glicerol / fenilbutirato de sódio foi de 0,91 (IC95% 0,799 a 1,034), ficando demostrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% não indica a existência de superioridade. Não foram reportados dados de comparação do efeito do tratamento entre fenilbutirato de sódio e fenilbutirato de glicerol, em relação a qualidade de vida, crises agudas de hiperamoniemia, ou sintomas de hiperamoniemia. O estudo não tinha poder estatístico para avaliar diferenças na mortalidade entre grupos de tratamento. O estudo HPN-100-006 teve uma duração de 28 dias, que é insuficiente para avaliar segurança em termos comparativos. Não foram reportados dados de comparação entre fenilbutirato de glicerol e benzoato de sódio.

Contudo, o estudo HPN-100-006 apresenta algumas limitações.

A indicação em avaliação é para tratamento de doentes com doenças do ciclo da ureia que não conseguem tratar-se apenas através da restrição proteica na dieta e/ou suplementação com aminoácidos, sem restrição etária, ou seja, incluindo crianças e adultos. Contudo, o estudo HPN-100-006 incluiu apenas uma população adulta, pelo que a indicação é mais larga do que a população incluída no estudo, colocando em causa a validade externa do estudo HPN-100-006 para a população da indicação. Para suportar o benefício adicional de fenilbutirato de glicerol na população de crianças com menos de 6 anos, o TAIM submeteu o estudo HPN-100-012, que foi um estudo aberto, de braço único, de transição (de fenilbutirato de sódio para fenilbutirato de glicerol), que incluiu 15 crianças com idades entre os 29 dias e os 6 anos, com doenças do ciclo da ureia, que avaliou farmacocinética ao longo de 24 horas. Foi discutido este assunto e considerou-se que este estudo não é adequado para demonstrar o benefício adicional de fenilbutirato de glicerol em relação a fenilbutirato de sódio, mas é suficiente para demonstrar a utilidade do medicamento nesta subpopulação.

Foram selecionados como comparadores para esta avaliação fenilbutirato de sódio e benzoato de sódio. Contudo, a revisão sistemática da literatura efetuada pelo TAIM não identificou estudos de suficiente qualidade com benzoato de sódio na população com doenças do ciclo da ureia. Assim, não foi possível comparar fenilbutirato de glicerol com benzoato de sódio.

Das 9 medidas de resultado incluídas na matriz de avaliação, o TAIM apenas reporta de forma razoável o efeito do tratamento em 4 medidas de resultado. Não foram reportados dados de comparação do efeito do tratamento entre fenilbutirato de sódio e fenilbutirato de glicerol, em relação a qualidade de vida, crises agudas de hiperamoniemia, ou sintomas de hiperamoniemia. Adicionalmente, o estudo HPN-100-006 não tinha poder estatístico para avaliar diferenças na mortalidade entre grupos de tratamento.

As doenças do ciclo da ureia são doenças crónicas que necessitam de tratamento ao longo de toda a vida. Contudo, o TAIM apenas apresenta dados comparativos de curto prazo. Assim, em termos comparativos, o efeito do tratamento e a segurança de fenilbutirato de glicerol a longo prazo são desconhecidos.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de fenilbutirato de glicerol *como terapêutica adjuvante para o tratamento crónico de doentes com doenças do ciclo da ureia incluindo deficiências de carbamilfosfato sintetase I, ornitina carbamoil transferase, arginino-succinato sintetase, arginino-succinato ligase, arginase I e ornitina translocase (síndrome de hiperornitinemia-hiperamoniemia homocitrulinemia) que não conseguem tratar-se apenas através da restrição proteica na dieta e/ou suplementação com aminoácidos.*

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional de fenilbutirato de glicerol em relação a fenilbutirato de sódio. Contudo, observou-se efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomendou o seu financiamento, ao abrigo do art.º 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face aos comparadores definidos.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo aleatorizado (HPN-100-006), em dupla ocultação e dupla simulação, cruzado, de fase 3, que incluiu 46 doentes adultos com doenças do ciclo da ureia, tratados com fenilbutirato de sódio em dose estável há pelo menos uma semana, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem fenilbutirato de glicerol (n= 22), ou fenilbutirato de sódio (n= 23), durante 14 dias (1º período), e depois cruzaram para receber o tratamento alternativo, também durante 14 dias (2º período), e avaliou o controlo de amónia nas últimas 24 horas de cada período, usando a área sob a curva. O estudo teve um desenho de não inferioridade, sendo a margem de não-inferioridade de 25%. A média dos níveis de amónia no sangue foi de 976,6±865,4 µmol.h/l no grupo fenilbutirato de sódio, e de 865,9±660,5 µmol.h/l no grupo fenilbutirato de glicerol (diferença entre grupos -111±579,0). A razão das médias geométricas fenilbutirato de glicerol / fenilbutirato de sódio foi de 0,91 (IC95% 0,799 a 1,034), ficando demostrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% não indica a existência de superioridade.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de fenilbutirato de glicerol *como terapêutica adjuvante para o tratamento crónico de doentes com doenças do ciclo da ureia incluindo deficiências de carbamilfosfato sintetase I, ornitina carbamoil transferase, arginino-succinato sintetase, arginino-succinato ligase, arginase I e ornitina translocase (síndrome de hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinemia que não conseguem tratar-se apenas através da restrição proteica na dieta e/ou suplementação com aminoácidos.*

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de fenilbutirato de glicerol em relação a fenilbutirato de sódio. Contudo, observou-se efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomendou o seu financiamento, ao abrigo do art.º 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face aos comparadores definidos.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:
Um estudo aleatorizado (HPN-100-006), em dupla ocultação e dupla simulação, cruzado, de fase 3, que incluiu 46 doentes adultos com doenças do ciclo da ureia, tratados com fenilbutirato de sódio em dose estável há pelo menos uma semana, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem fenilbutirato de glicerol (n= 22), ou fenilbutirato de sódio (n= 23), durante 14 dias (1º período), e depois cruzaram para receber o tratamento alternativo, também durante 14 dias (2º período), e avaliou o controlo de amónia nas últimas 24 horas de cada período, usando a área sob a curva. O estudo teve um desenho de não inferioridade, sendo a margem de não-inferioridade de 25%. A média dos níveis de amónia no sangue foi de 976,6±865,4 µmol.h/l no grupo fenilbutirato de sódio, e de 865,9±660,5 µmol.h/l no grupo fenilbutirato de glicerol (diferença entre grupos -111±579,0). A razão das médias geométricas fenilbutirato de glicerol / fenilbutirato de sódio foi de 0,91 (IC95% 0,799 a 1,034), ficando demostrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% não indica a existência de superioridade.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas considerada na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Ravicti (Fenilbutirato de glicerol) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Fenilbutirato de glicerol). INFARMED IP. Versão 1.0. 25/09/2022

Clinical Study Report: A phase 3, randomized, double-blind, cross-over, active controlled study of the efficacy and safety of HPN-100, glyceryl tri-(4-phenylbutyrate), for the treatment of adults with urea cycle disorders (HP-100-06). 13 May 2011