

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

PALYNZIQ (PEGVALIASE)

Tratamento de doentes com fenilcetonúria, com idade igual ou superior a 16 anos, que apresentem um controlo inadequado da fenilalanina no sangue (níveis de fenilalanina no sangue superiores a 600 micro mol/l), apesar de tratamento prévio com as opções disponíveis

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

11/10/2024

Palynziq (Pegvaliase)

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 06/09/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Pegvaliase

Nome do medicamento: Palynziq

Apresentações:

- 1 seringa pré-cheia; 2.5 mg/0.5 ml, solução injetável em seringa pré-cheia, número de registo: 5779236;
- 1 seringa pré-cheia; 10 mg/0.5 ml, solução injetável em seringa pré-cheia, número de registo: 5779244;
- 1 seringa pré-cheia; 20 mg/ 1 ml, solução injetável em seringa pré-cheia, número de registo: 5779251;
- 10 seringas pré-cheias; 20 mg/ 1 ml, solução injetável em seringa pré-cheia, número de registo: 5779269.

Titular da AIM: BioMarin International Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Não aplicável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Palynziq (Pegvaliase) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para *tratamento de doentes com fenilcetonúria, com idade igual ou superior a 16 anos, que apresentem um controlo inadequado da fenilalanina no sangue (níveis de fenilalanina no sangue superiores a 600 micro mol/l), apesar de tratamento prévio com as opções disponíveis.*

Face ao comparador melhores cuidados de suporte o medicamento foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável, dada a superioridade verificada na medida de avaliação variação dos níveis de fenilalanina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Palynziq (Pegvaliase), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Nessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

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

Não tendo sido possível, em sede de negociação e após a apresentação de várias propostas por ambas as partes, chegar a acordo, e de acordo com o estipulado no Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, o pedido de avaliação prévia foi indeferido.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A fenilcetonúria (PKU) foi descrita primeiramente na Noruega, por Asbjörn Fölling, em 1934, em duas crianças com atraso mental. Bioquimicamente, esta doença, caracteriza-se por hiperfenilalaninemia (HFA). A HFA é o resultado de um defeito na hidroxilação do aminoácido fenilalanina. Em cerca de 98% dos casos, a HFA é consequência do défice hepático da enzima hidroxilase da fenilalanina (HF), embora também possam ocorrer defeitos no metabolismo do seu cofactor, a tetrahydrobiopterina (BH4). É uma doença genética, com hereditariedade autossómica recessiva e o gene que codifica a enzima HF está localizado no cromossoma 12. Existe cerca de 1000 mutações causadoras de doença, sendo as mais frequentes em Portugal: IVS10-11G>A, R261Q e V388M. Pode-se ainda caracterizar a PKU em:

- Moderada ou atípica: níveis de Phe no plasma entre 6mg/dL e 20mg/dL(360 e 1200 µmol/dL), que requerem tratamento, mas com dieta menos restritas em Phe, sendo a actividade enzimática residual inferior a 10% do valor normal.
- Clássica: níveis de Phe no plasma superior a 20mg/dL (1200 µmol/dL), pelo que deve ser instituído tratamento imediato; a tolerância de Phe é geralmente inferior a 350 mg/dia; a actividade enzimática residual de PAH é praticamente indetectável.

A PKU é uma doença rara, sendo que nos caucasianos, a prevalência varia entre 1:4000 e 1:40000. Em Portugal, até ao final de 2015, a prevalência foi de 1:10512 recém-nascidos. Existirão cerca de 300 casos em Portugal (10 novos casos por ano).

Importância social da doença:

É uma doença que obriga a um diagnóstico precoce, logo após o nascimento. A evolução da doença traduz-se em convulsões, tremores, movimentos espasmódicos dos braços e pernas, má evolução ponderal, microcefalia, atraso do desenvolvimento psicomotor com défice cognitivo grave causada pela neurotoxicidade da hiperfenilalaninemia, alterações do comportamento: hiperactividade e agressividade.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A substância ativa (pegvaliase) é um conjugado covalente da proteína fenilalanina amónia liase (rAvPAL, produzido com tecnologia de ADN recombinante em *Escherichia coli*) com NHS-metoxipoli(etil)enoglicol (NHS-PEG). Assim, o pegvaliase é uma enzima fenilalanina amónia liase recombinante PEGuilada que converte a fenilalanina em amónia e ácido *trans*-cinâmico, os quais são eliminados sobretudo através do metabolismo hepático.

Para o tratamento desta doença existe atualmente a sapropterina, forma sintética da BH4, que é o cofator da enzima HF. A terapêutica com esta substância, poderá aumentar a tolerância dos doentes à Phe, em alguns casos, eliminar mesmo as restrições alimentares. Segundo o RCM, deve ser efetuada uma prova terapêutica, sendo considerada uma resposta favorável a descida da FEN de 30% em relação aos valores prévios à toma. As doses usadas no tratamento, nos doentes que têm uma resposta positiva na prova terapêutica, variam entre 5 e 20 mg/kg/dia.

Em todos os doentes deve ser realizada uma dieta restritiva em fenilalanina.

Adequação das apresentações à posologia

Adequação das apresentações à posologia: O medicamento existe em embalagem com seringa pré-cheia com 2,5, 10 e 20 mg, que servem para indução, titulação e, eventualmente, manutenção. Também existem em embalagem de 10 seringas com 20 mg, que servem para manutenção. Assim, as formas de apresentação e as embalagens são adequadas e cumprem a Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, embora seja um medicamento de uso hospitalar.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional da pegvaliase na indicação *“tratamento de doentes com fenilcetonúria, com idade igual ou superior a 16 anos, que apresentem um controlo inadequado da fenilalanina no sangue (níveis de fenilalanina no sangue superiores a 600 micro mol/l), apesar de tratamento prévio com as opções disponíveis”*.

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Fenilcetonúria inadequadamente controlada em doentes de 16 ou mais anos de idade, apesar da dieta restritiva em fenilalanina e do tratamento prévio com a sapropterina, nas situações em que esta terapêutica esteja indicada.	Pegvaliase	Melhores cuidados de suporte, incluindo dieta restritiva em fenilalanina

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Pegvaliase</p> <p><u>Indução:</u> 2,5 mg, administrados uma vez por semana durante 4 semanas.</p> <p><u>Titulação:</u> A dose deve ser aumentada gradualmente, com base na tolerabilidade, até atingir a dose de manutenção diária necessária para obter um nível de fenilalanina no sangue entre 120 e 600 micromol/l.</p> <p><u>Manutenção</u></p> <p>A dose de manutenção é ajustada individualmente para alcançar o controlo da fenilalanina no sangue do doente.</p> <p>Dose média nos estudos: 40 mg/dia.</p>
	Medicamento comparador	NA
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	<p>Sem necessidade de sessões de Hospital de Dia</p> <p>Durante os estudos PRISM-1 e 2 foi tornada obrigatória a pré-medicação prévia à administração de pegvaliase com antagonista histamínico H1, antagonista H2 e um antipirético (se tolerado)</p> <p><u>Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07</u></p>
	Medicamento comparador	NA

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia		
Níveis de fenilalanina no sangue	6	Importante
Aumento da tolerância à fenilalanina na dieta alimentar	7	Crítico
Sintomas clínicos de fenilcetonúria	8	Crítico
Qualidade de vida	9	Crítico
Medidas de Segurança		
Reações adversas graves	7	Crítico
Mortalidade por efeitos adversos	9	Crítico
Descontinuação por toxicidade	8	Crítico
Reações adversas	5	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação

- Estudo PRISM-1¹ - estudo de fase 3, aberto, aleatorizado, para avaliar a dois esquemas diferentes de indução e titulação de dose de pegvaliase.
- Estudo PRISM-2² - estudo de fase 3, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, de 4 braços (inclui dose de 20 mg e 40 mg de pegvaliase)

Estudos excluídos na avaliação:

- Nenhum.

Estudos incluídos na avaliação:

Estudos PRISM-1 e PRISM-2^{1,2}

Desenho dos estudos

Os estudos PRISM-1 e PRISM-2 são descritos conjuntamente.

O estudo PRISM-1 foi um estudo de fase 3, aberto, aleatorizado que avaliou dois esquemas diferentes de indução, titulação e manutenção de dose de pegvaliase (dose de manutenção de 20 mg/dia ou 40 mg/dia). Estes doentes continuaram o tratamento com pegvaliase durante o estudo PRISM-2.

O estudo PRISM-2 foi um estudo de fase 3, aleatorizado, duplamente ocultado, com 4 partes: parte 1 (avaliação de elegibilidade para participação na parte 2), parte 2 (4 braços paralelos que incluíram dose de 20 mg e 40 mg de pegvaliase e dois braços placebo), parte 3 (estudo de perfil farmacocinético e farmacodinâmico) e parte 4 (estudo de extensão, aberto, para avaliação de segurança a longo prazo).

Para efeitos do presente relatório vai ser descrito o estudo PRISM-2, com enfoque na parte 2 (fase comparativa com placebo, 8 semanas).

Palynziq (Pegvaliase)

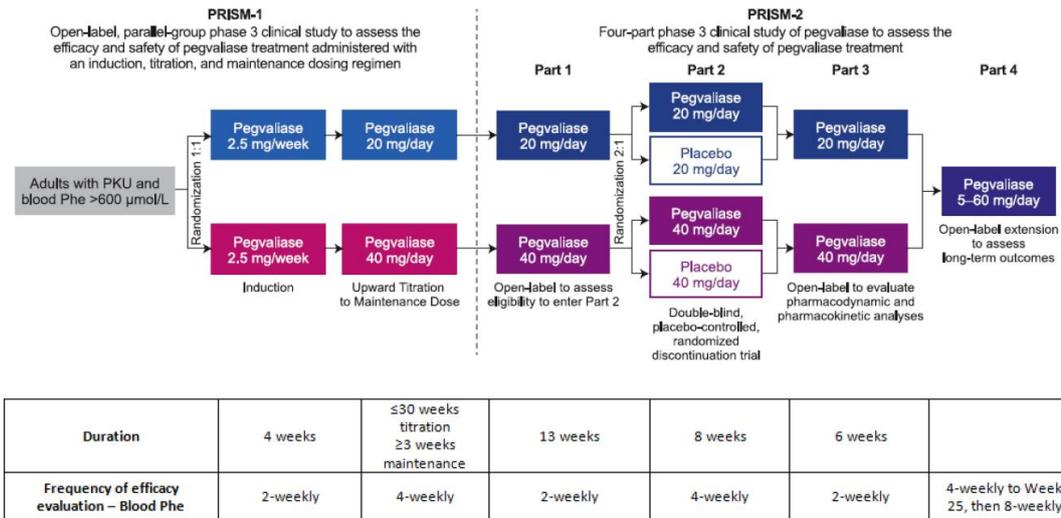


Figura 1 - Desenho dos estudos PRISM-1 e PRISM-2 (fonte: referência 3).

Crítérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão do estudo PRISM-1 incluíam doentes com 16 anos ou mais, com níveis de fenilalanina superiores a 600 micromol/L nos 6 meses prévios ao estudo, sem exposição prévia a pegvaliase.

Destaca-se que este estudo incluiu doentes com e sem exposição prévia à sapropterina. Deverá também notar-se que nos critérios de inclusão não estava definido que os doentes com exposição à sapropterina não tinha obrigatoriamente ausência de resposta adequada a esta terapêutica.

Além disso, não era obrigatória a adesão a uma dieta restritiva em fenilalanina para a inclusão no estudo, embora os participantes tivessem concordado em manter uma dieta com conteúdo proteico consistente durante o período do estudo.

Para serem elegíveis para a parte 2 do estudo PRISM-2, os doentes provenientes do estudo PRISM-1 tinham que ter atingido as dosagens de 20mg/dia ou 40 mg/dia de tratamento na fase 1 e terem tido uma redução de pelo menos 20% dos níveis séricos de fenilalanina comparativamente ao nível basal.

Os restantes critérios de inclusão e exclusão do estudo PRISM-2 encontram-se na tabela abaixo.

Tabela 3 - Critérios de inclusão e exclusão no PRISM-2 (fonte: referência 2).

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Completed a prior pegvaliase study (PAL-003, 165-205, or 165-301) prior to screening.	Used any investigational product (except pegvaliase) or investigational medical device within 30 days prior to screening or had a requirement for any investigational agent prior to completion of all scheduled study assessments.
Had a stable pegvaliase dose regimen for at least 14 days prior to screening.	Used any medication (except pegvaliase) intended to treat PKU, including the use of large neutral amino acids, within 2 days prior to the administration of study drug (Day 1, first dose of pegvaliase).
Were at least 18 years of age and no older than 70 years of age at time of screening. o Subjects who were 16 to <18 years old could have enrolled into this study under Amendment #1 (10JAN2014).	Had known hypersensitivity to Dextran or components of Dextran.
Identified a person who was ≥18 years of age who had the neurocognitive and linguistic capacities to comprehend and complete the POMS (Observer-Rated) scale.	Used or planned to use any injectable drugs containing PEG (except for pegvaliase), including medroxyprogesterone injection, within 3 months prior to screening and during study participation.
Identified a competent person or persons who were ≥ 18 years of age who could observe the subject during study drug administration and for a minimum of 1 hour following administration during Part 3, Week 1; Part 4, Week1; if needed upon return to dosing after an AE; if dosing was increased during Part 4; and per investigator determination. o A home healthcare nurse could have performed the study drug observations.	Used levodopa at time of screening.
Were willing and able to provide written, signed informed consent after the nature of the study had been explained and prior to any research-related procedures. For minors, a parent or guardian provided written consent and assent could have been requested.	Had a positive test for HIV antibody, hepatitis B surface antigen, or hepatitis C antibody (subjects who were not screened in the previous pegvaliase study only).
Received documented approval from a study dietitian confirming that the subject was capable of maintaining their protein intake in accordance with the study protocol.	Had a history of organ transplantation or was taking chronic immunosuppressive therapy.
Had the neurocognitive and linguistic capacities to comprehend and answer prompts for the ADHD-RS (Investigator-Rated) instrument and to complete the POMS (Subject-Rated) scale.	Were participating in the sapropterin registry study (PKU Demographics, Outcomes and Safety [PKUDOS]) at the time of screening.
If sexually active, must be willing to use two acceptable methods of contraception while participating in the study and 4 weeks after the study	Were pregnant or breastfeeding at screening or was planning to become pregnant (self or partner) or breastfeed at any time during the study.
	Had a concurrent disease or condition that could have interfered with study participation or safety (e.g., history or presence of clinically significant cardiovascular, pulmonary, hepatic, renal, hematologic, gastrointestinal, endocrine, immunologic, dermatologic, neurological, oncologic, or psychiatric disease).

Aleatorização e ocultação

Na parte 2 do estudo PRISM-2, os doentes que se encontravam previamente sob pegvaliase 40 mg foram aleatorizados numa relação 2:1 para manutenção do tratamento prévio ou placebo, e os doentes sob pegvaliase 20 mg foram de igual forma aleatorizados numa relação 2:1 para manutenção do tratamento prévio ou placebo.

A aleatorização foi realizada através de um sistema de resposta interativo, de forma ocultada.

A aleatorização foi estratificada de acordo com o nível médio de fenilalanina, considerando as duas últimas medições consecutivas durante a parte 1 do estudo ($\leq 600 \mu\text{mol/L}$ [micromol/L] ou $> 600 \mu\text{mol/L}$) e de acordo com o score *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV (ADHD RS-IV) Inattention Subscale* (Investigator-Rated) basal (≤ 12 , > 12 ou em falta).

Os doentes, investigadores e clínicos estavam ocultados para os braços de tratamento durante a parte 2 do estudo. O placebo e a pegvaliase apresentavam uma aparência idêntica.

Procedimentos

A pegvaliase foi providenciada em seringas pré-cheias para autoadministração subcutânea.

Após o início dos estudos PRISM-1 e PRISM-2, era permitida a redução ou interrupção da dose para os participantes com eventos adversos de gravidade moderada, bem como pré-medicação para reduzir as reações de hipersensibilidade. Durante o estudo (alteração do protocolo em agosto de 2014), foram implementadas medidas de segurança adicionais para minimizar o risco de eventos sistémicos agudos de hipersensibilidade. Foi dada maior flexibilidade aos investigadores para reduzir ou interromper a pegvaliase devido a eventos adversos ligeiros e tornada obrigatória a pré-medicação prévia à administração de pegvaliase com antagonista histamínico H1, antagonista H2 e um antipirético (se tolerado).

Os participantes foram aconselhados por nutricionistas a manter um aporte proteico consistente a partir de alimentos naturais e suplementos e instruídos a tomar um suplemento com tirosina 500 mg 3 vezes por dia.

Foram realizadas avaliações do nível sérico de fenilalanina e de segurança na baseline, semanalmente durante o período de indução e pelo menos mensalmente durante os períodos de titulação e manutenção até à semana 25 da parte 4 do estudo PRISM-2, a partir da qual as avaliações passaram a ser de 2 em 2 meses.

Foram realizadas avaliações neuropsicológicas na baseline e após a consulta final do PRISM-1, e pelo menos de 2-2 meses durante o PRISM-2.

Outcomes

O *endpoint* primário da parte 2 do PRISM-2 era o nível sérico de fenilalanina (comparação pegvaliase 20 ou 40 mg vs. placebo).

O *endpoint* secundário da parte 2 do PRISM-2 era a avaliação da inatenção e dos sintomas relativos ao humor nos doentes tratados com pegvaliase 20 ou 40 mg vs. placebo.

A avaliação neuropsicológica foi realizada através de dois questionários, o ADHD RS-IV e o POMS.

A subescala ADHD RS-IV IA é um questionário de 9 itens com *scores* que variam de 0 a 27, sendo que *scores* mais elevados indicam um nível maior de incapacidade e um score >9 é definido como indicando a presença de sintomas de inatenção. Foi utilizada a subescala de inatenção e não de hiperatividade pois foi considerado que os sintomas de inatenção seriam mais relevantes para os doentes com fenilcetonúria.

O POMS consiste num questionário de 65 itens que utiliza uma escala de *Likert* de 5 pontos, sendo reportada a soma dos *scores*; os *scores* variam de -32 a 200, com *scores* mais elevados a indicar sintomas relativos ao humor mais marcados. O score POMS-PKU foi um instrumento específico desenvolvido para este estudo. Consiste num questionário de 20 itens com uma escala de *Likert* de 5 pontos, mas cujo *score* varia entre -12 a 58.

Foi ainda utilizada uma subescala POMS de confusão, que varia entre -3 a 11, baseada na análise interina do estudo PRISM-1 que sugeriu que esta subescala era a mais sensível a variações do nível de fenilalanina sérico.

Os outros *endpoints* secundários encontram-se na tabela abaixo.

Tabela 4 - Outcomes do estudo PRISM-2 (fonte: referência 2).

Part 1	
In the Part 1 of the study efficacy was not studied. This part was only used to select patients eligible for Part 2, the randomized double-blind placebo-controlled withdrawal phase.	
Part 2	
Primary Efficacy Endpoint	Change from Baseline in Blood Phenylalanine Concentration at Week 8
Secondary Efficacy Endpoints	Change in Neurocognitive and Neuropsychiatric Symptom Scores from Part 2 Baseline to Week 8: <ul style="list-style-type: none"> • Change in ADHD-RS (investigator-rated inattention score) in subjects with BMN165-301 Baseline score >9 from Part 2 Baseline to Part 2 Week 8 • Change in ADHD-RS (investigator-rated inattention score) from Part 2 Baseline to Part 2 Week 8 • Change from Part 2 Baseline in PKU-specific POMS (self-rated) confusion subscale score from Part 2 Baseline to Part 2 Week 8 • Change from Part 2 Baseline in PKU-specific POMS (self-rated) TMD score from Part 2 Baseline to Part 2 Week 8 • Change from Part 2 Baseline in POMS (self-rated) from Part 2 Baseline to Part 2 Week 8
Tertiary Efficacy Endpoints	Dietary Intake Total Score and Hyperactivity/Impulsivity Subscale Score (ADHD-RS HI) POMS Subscale Scores
Part 3	
Part 3 pertained to PK.	
Part 4	
Part 4 is the long-term follow-up in which both Phe and Neurocognitive and Neuropsychiatric Symptom Scores were collected.	

Análise estatística

No estudo PRISM 2 foi definido que teriam que ser incluídos 250 indivíduos na parte 1 do estudo, de forma a poderem estar disponíveis cerca de 85 indivíduos para aleatorização, que com a taxa de descontinuação esperada implica a disponibilização de 72 indivíduos para a análise primária da parte 2 do estudo.

Foi definido que seriam necessários 72 doentes para avaliar o *outcome* primário da fase 2 do estudo, com um poder de 97% para detetar uma diferença significativa no *outcome* primário do estudo, assumindo um erro tipo I de 0.05 bilateral. O número de 72 doentes implica a existência de um poder de 70% para determinar diferenças significativas de forma sequencial nos *outcomes* secundários.

Foi realizada uma análise primária por intenção de tratar (ITT) para a eficácia, segurança e imunogeneicidade.

Resultados

Durante a fase 2 do estudo PRISM-2, foram aleatorizados 86 doentes, 29 doentes em cada um dos braços de tratamento (20 e 40 mg/dia) e 14 em cada um dos grupos placebo.

A adesão no braço de tratamento de 20 mg/dia foi de 95.9% e no braço de tratamento de 40 mg/dia foi de 96.7%. Nos grupos de placebo foi de 98.3% no placebo correspondente ao 20 mg e 96.8% no placebo correspondente aos 40 mg.

O fluxograma do estudo encontra-se abaixo.

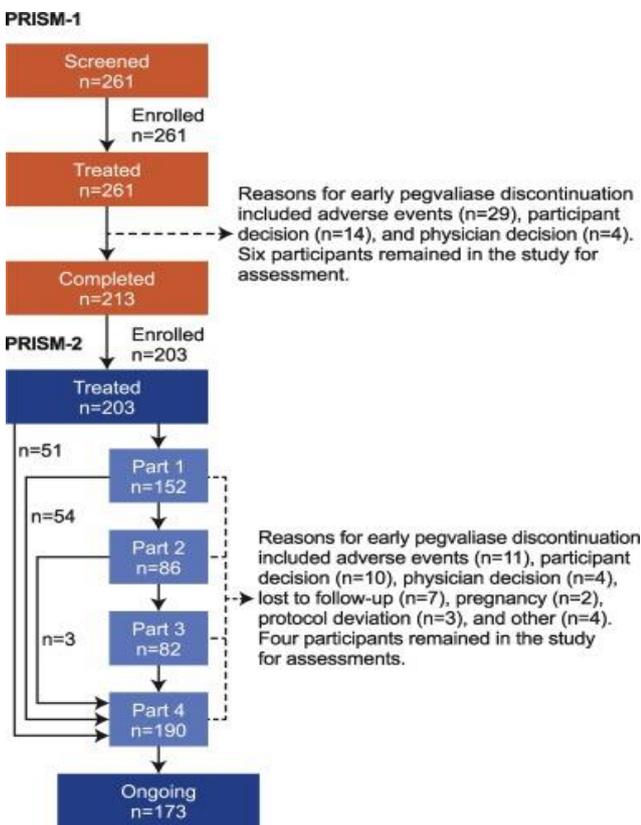


Figura 2 - Fluxograma dos estudos PRISM (fonte: referência 3).

Características basais

As características basais dos participantes na parte 2 do estudo (fase aleatorizada) estavam equilibradas entre os grupos de tratamento.

Tabela 5 - Características basais dos participantes (fonte: referência 2).

Participant Characteristics at RDT Entry (mITT, N = 86).

	Pooled active (N = 58)	Pooled placebo (N = 28)
Age at enrollment,		
Mean (SD), years	30.6 (8.4)	31.2 (10.4)
Min, Max, years	18, 51	19, 51
Sex, n		
Female	31 (53.4%)	12 (42.9%)
Race, n		
White	58 (100.0%)	27 (96.4%)
Body mass index, kg/m ²		N = 27
Mean (SD)	28.3 (6.6)	29.9 (7.0)
Min, Max	17.3, 48.2	19.9, 44.4
Blood Phe, µmol/L		
Mean (SD)	503.9 (520.3)	536.1 (432.5)
Min, Max	0, 1721.0	0, 1318.0

kg, kilogram; Max, maximum; Min, minimum; Phe, phenylalanine; SD, standard deviation. Sample size indicated if data was not available for all subjects.

Eficácia

Variação dos níveis de fenilalanina

O *outcome* primário de variação significativa dos níveis de fenilalanina desde o início da aleatorização até à semana 8 foi atingido, com o grupo placebo dos 20 mg/dia com níveis de 949.8 umol/l (IC 95% 760.4 a 1139.1) e o grupo placebo dos 40 mg/dia com níveis de 664.8 umol/l (IC 95% 465.5 a 864.1) em comparação com os braços que se mantiveram em pegvaliase 26.5 umol/l (IC 95% - 68.3 a 121.3), $p < 0.001$.

A diferença média dos mínimos quadrados do grupo ativo (doentes sob pegvaliase 20 e 40 mg, agregados) face ao grupo placebo 20 mg foi de -923,25 (IC 95% -1135,0 a -711,5) e face ao grupo placebo 40 mg foi de -638.27 (-858,9 a -417,6).

Os resultados da análise da comparação com os resultados agregados do grupo placebo foram consistentes com os da análise face a grupos placebo separados, mas esta análise não foi realizada como primária devido a uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos placebo.

Palynziq (Pegvaliase)

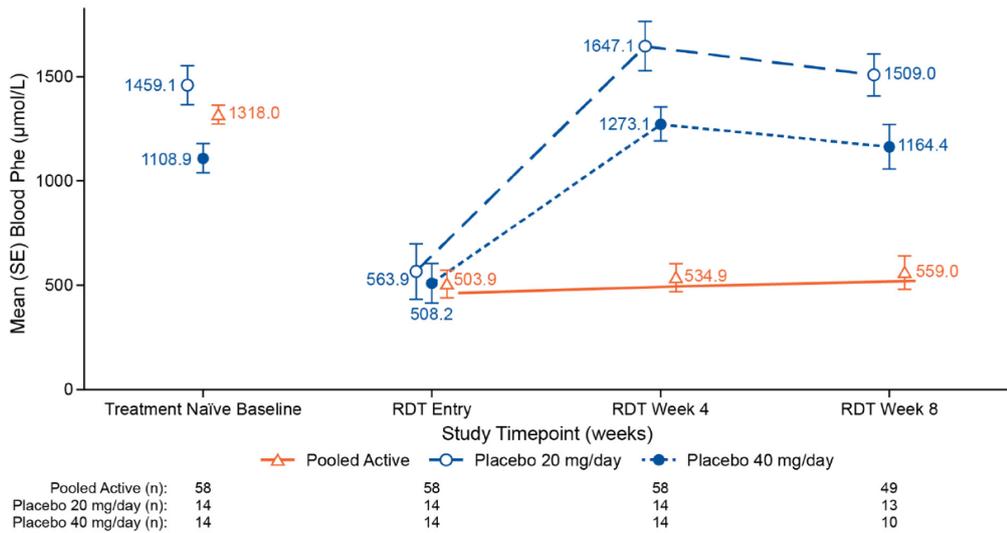


Figura 3 - Variação da fenilalanina sérica na parte 2 (fonte: referência 2).

Medidas Neuropsiquiátricas

Nos participantes do estudo com um score na subescala ADHD RS-IV IA > 9, a variação dos mínimos quadrados entre a pegvaliase agrupada e o grupo placebo dos 20mg foi 4.7 (IC 95% -0.19 a 9.5), $p=0.06$ e o grupo placebo dos 40 mg foi 2.8 (IC 95% -2.0 a 7.5), $p=0.24$. Na análise global de todos os doentes não existe diferença estatisticamente significativa.

Na análise de outros *outcomes* secundários não existiram diferenças significativas entre os grupos de tratamento e o placebo.

Resultados de segurança no período aleatorizado

Um total de 83.1% no grupo da pegvaliase e 93.1% no grupo placebo apresentaram um evento adverso. A tabela 6 mostra os eventos adversos mais comuns no período randomizado.

Apresentaram eventos adversos relacionados com o tratamento 66.7% dos doentes tratados com pegvaliase e 55.2% dos doentes tratados com placebo.

Apresentaram eventos adversos graves 3.0% dos doentes tratados com pegvaliase e 3.4% tratados com placebo.

Nenhum doente descontinuou o tratamento por eventos adversos.

Os eventos adversos de hipersensibilidade ocorreram em 39.4% dos doentes tratados com pegvaliase e 13.8% dos doentes tratados com placebo.

Tabela 6 - Resumo dos eventos adversos na parte 2 (fonte: referência 2).

	Pooled pegvaliase (N = 66)	Pooled placebo (N = 29)
Any AE, % (n)	83.3% (55)	93.1% (27)
Arthralgia	13.6% (9)	10.3% (3)
Headache	12.1% (8)	24.1% (7)
Anxiety	10.6% (7)	6.9% (2)
Fatigue	10.6% (7)	10.3% (3)
Upper respiratory tract infection	1.5% (1)	17.2% (5)
Injection site bruising	4.5% (3)	10.3% (3)
Alopecia	3.0% (2)	10.3% (3)
Irritability	3.0% (2)	10.3% (3)
Blood creatinine phosphokinase increased	1.5% (1)	10.3% (3)
Nasal congestion	1.5% (1)	10.3% (3)

AE, adverse event; RDT, randomized discontinuation trial.

	Pooled pegvaliase (N = 66)	Pooled placebo (N = 29)
Total treatment exposure, person-years	9.8	4.4
Event rate, per person-year (total number of events)	42.7 (420)	29.1 (127)
AEs	83.3 (55)	93.1 (27)
AEs assessed by the investigator as drug related	66.7 (44)	55.2 (16)
AEs causing dose interruption or reduction	1.5 (1)	3.4 (1)
AEs causing study drug discontinuation	0	0
AEs causing study discontinuation	0	0
SAEs	3.0 (2)	3.4 (1)
SAEs assessed by the investigator as drug related	3.0 (2)	0
SAEs causing study drug discontinuation	0	0
SAEs causing study discontinuation	0	0
Acute systemic hypersensitivity event of anaphylaxis	0	0
Hypersensitivity adverse event	39.4 (26)	13.8 (4)
Generalized skin reaction ≥ 14 days	10.6 (7)	0
Injection-site skin reaction ≥ 14 days	7.6 (5)	3.4 (1)
Arthralgia	13.6 (9)	10.3 (3)
Injection-site reaction	24.2 (16)	24.1 (7)

AE, adverse event; RDT, randomized discontinuation trial; SAE, serious adverse event. Event rate was calculated as total number of events divided by person-years of exposure.

Resultados a longo prazo

(análise agrupada, não comparativa, dos estudos PRISM 1 e 2)

Níveis séricos de fenilalanina

Os dados demonstram uma diminuição nos níveis séricos de fenilalanina de 1233 umol/l (n=253) no início do estudo até 565 umol/l (n= 164) aos 12 meses, 345 umol/l (n=90) aos 24 meses e 341 umol/l (n=48) aos 36 meses.

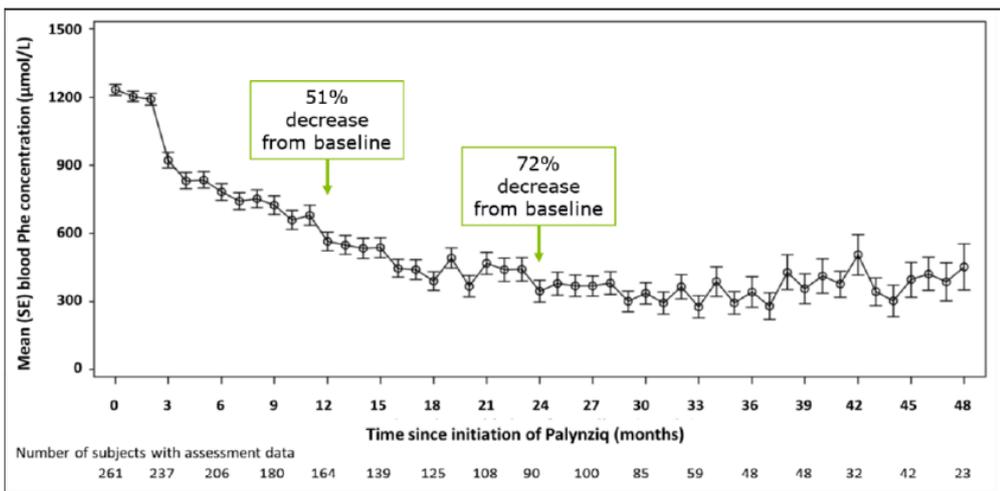


Figura 4 – Variação da concentração média de fenilalanina sérica (fonte: referência 1).

Tabela 7 - Variação da concentração média de fenilalanina sérica (fonte: referência 1).

	Baseline ¹	6months	12 months	24 months	36 months
Blood Phe levels (µmol/L)					
Mean (SD)	1233 (386)	782 (527)	565 (531)	345 (453)	341 (465)
n ²	n = 261	n = 206	n = 164	n = 90	n = 48
Change from baseline in blood Phe level (µmol/L)³					
Mean (SD)	-	-452 (531)	-662 (588)	-873 (566)	-956 (536)
Median	-	-326	-634	-965	-913
Percentage (95% CI) of patients achieving threshold levels (Kaplan-Meier analysis)⁴					
≤600 µmol/L	-	38.3% (32.6, 44.6)	53.6% (47.5, 59.9)	69.4% (63.5, 75.1)	72.1% (66.3, 77.6)
≤360 µmol/L	-	27.1% (22.1, 33.1)	43.8% (37.8, 50.2)	61.7% (55.6, 67.8)	65.7% (59.7, 71.7)
≤120 µmol/L	-	20.4% (15.9, 25.9)	33.4% (27.8, 39.6)	52.1% (46.0, 58.6)	57.6% (51.3, 63.9)

Source: adapted from Palynziq® EPAR, 2019.

¹Treatment naïve baseline in Study 165-301. Post-baseline values were mapped to the closest monthly visit

²Reflects number of patients who had reached that visit and had a documented Phe assessment

³Change from baseline was based on subjects with available measurements at both time points

⁴For the 253 patients with blood Phe > 600 µmol/L at baseline in Study 165-301

A figura seguinte mostra a percentagem de doentes atingir os alvos terapêuticos de fenilalanina durante o estudo.

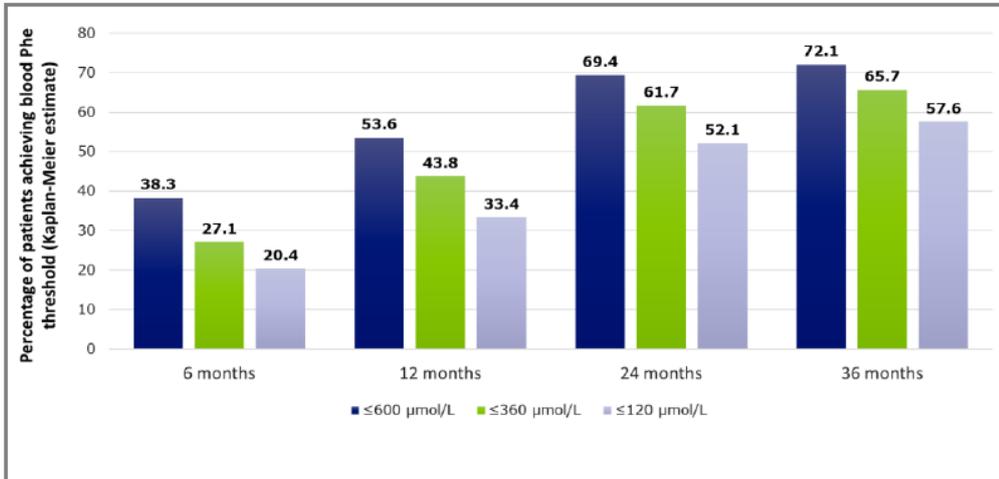


Figura 5 - Percentagem de doentes atingir os alvos terapêuticos de fenilalanina (fonte: referência 1).

Salienta-se a reduzida percentagem de doentes incluídos nos seguimentos prolongados, o que diminui a confiança nos resultados.

Inatenção e humor

A inatenção determinada pela subescala ADHD RS-IV IA melhorou ao longo do estudo, traduzindo-se numa redução do score.

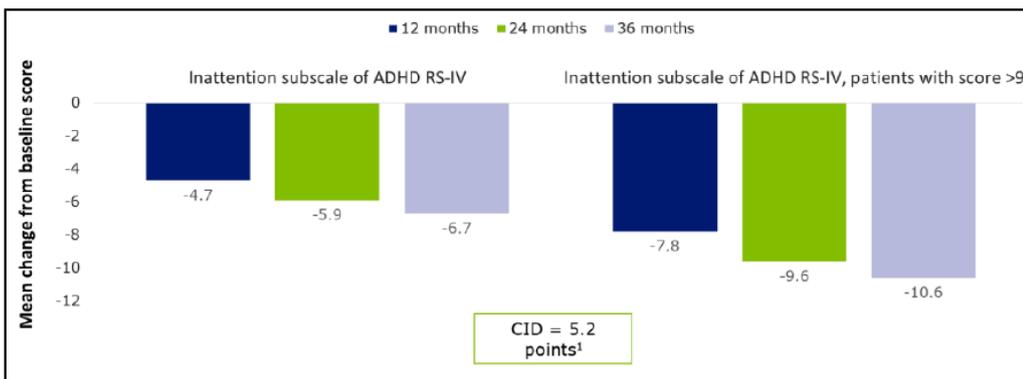


Figura 6 - Variação ao longo do tempo da escala ADHD RS-IV IA (fonte: referência 1).

Tabela 8 - Variação ao longo do tempo da escala ADHD RS-IV IA (fonte: referência 1).

	Baseline ¹	12 months	24 months	36 months
Inattention subscale of ADHD RS-IV CID 5.2				
Mean (SD)	9.8 (6.1)	5.0 (4.9)	4.2 (4.6)	3.7 (5.0)
n	n = 253	n = 178	n = 167	n = 97
Change from baseline, mean (SD)	-	-4.7 (5.6)	-5.9 (6.1)	-6.7 (6.4)
Change from baseline, median	-	-4.0	-5.0	-5.5
n ²	-	n = 172	n = 160	n = 92
Inattention subscale of ADHD RS-IV, patients with score >9 CID 5.2				
Mean (SD)	15.3 (4.1)	7.6 (4.9)	5.9 (4.9)	5.1 (5.6)
n	n = 116	n = 80	n = 76	n = 45
Change from baseline, mean (SD)	-	-7.8 (5.5)	-9.6 (5.9)	-10.6 (6.4)
Change from baseline, median	-	-7.0	-10.0	-12.0
n ²	-	n = 80	n = 76	n = 45
POMS TMD CID 15.94				
Mean (SD)	35.5 (31.9)	21.3 (31.2)	18.0 (29.7)	15.9 (31.5)
n	n = 170	n = 181	n = 169	n = 100
Change from baseline, mean (SD)	-	-16.9 (32.6)	-20.1 (35.4)	-20.4 (43.6)
Change from baseline, median	-	-16.5	-17.0	-18.0
n ²	-	n = 130	n = 117	n = 51
PKU-POMS TMD CID 6.63				
Mean (SD)	15.9 (13.3)	8.5 (12.5)	6.6 (12.0)	6.1 (12.5)
n	n = 170	n = 181	n = 169	n = 100
Change from baseline, mean (SD)	-	-8.2 (13.7)	-10.2 (14.7)	-9.5 (17.9)
Change from baseline, median	-	-9.0	-10.0	-9.0
n ²	-	n = 130	n = 117	n = 51
Confusion subscale of PKU-POMS CID 1.3				
Mean (SD)	4.0 (2.7)	2.4 (2.1)	2.0 (2.1)	1.8 (2.1)
n	n = 170	n = 181	n = 169	n = 100
Change from baseline, mean (SD)	-	-1.6 (2.5)	-2.2 (2.7)	-2.2 (3.1)
Change from baseline, median	-	-1.0	-2.0	-2.0
n ²	-	n = 130	n = 117	n = 51

Verificou-se uma correlação entre a variação da fenilalanina sérica e a variação da escala ADHD RS-IV IA.

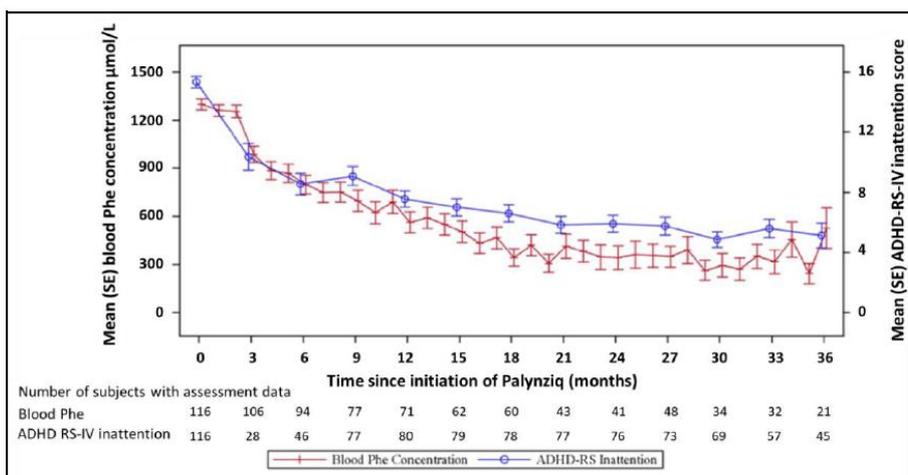


Figura 7 - Correlação ao longo do tempo da escala ADHD RS-IV IA com os níveis de fenilalanina sérica (fonte: referência 3).

A variação da confusão mental ocorreu ao longo do estudo e correlacionou-se com a variação da fenilalanina sérica.

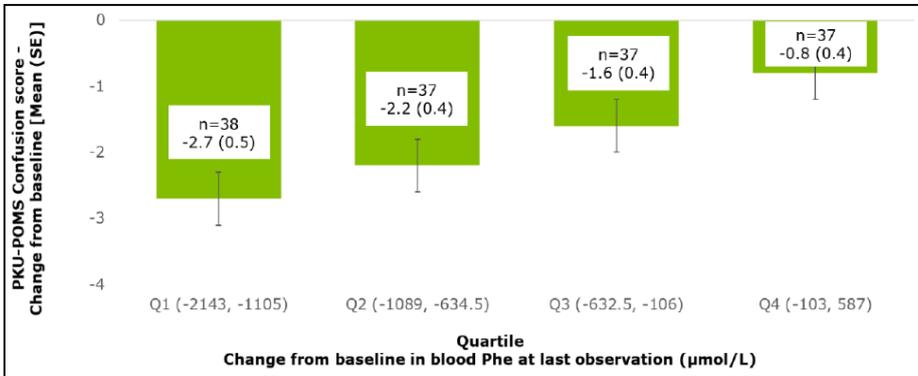


Figura 8 - Relação da fenilalanina sérica com a confusão (fonte: referência 1).

Tolerabilidade das proteínas alimentares

Ao longo do estudo verificou-se um aumento da tolerabilidade das proteínas alimentares com redução da alimentação clínica.

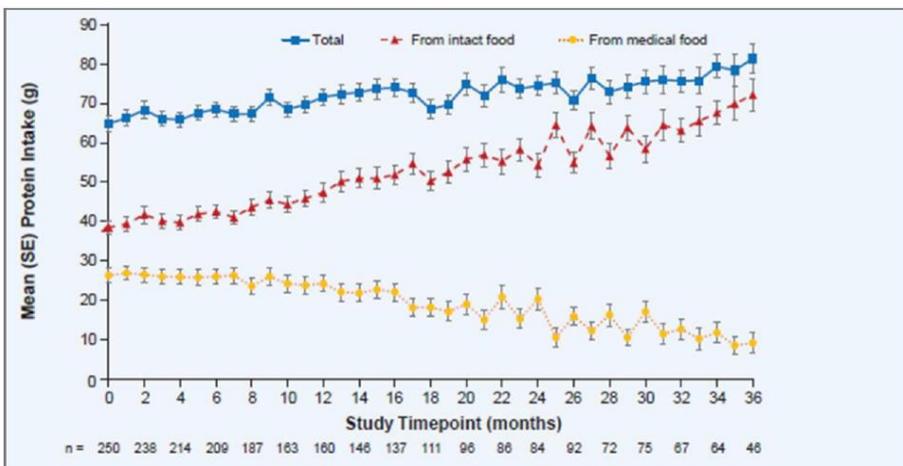


Figura 9 - Variação da tolerabilidade às proteínas alimentares durante os estudos (fonte: referência 1).

Análise dos doentes com dieta restrita

A empresa submeteu, a pedido do GAE, os dados relativos à aplicação de uma dieta restrita. A figura abaixo mostra que os resultados da variação da fenilalanina sérica são sobreponíveis quer os doentes tenham realizado dieta restrita ou não.

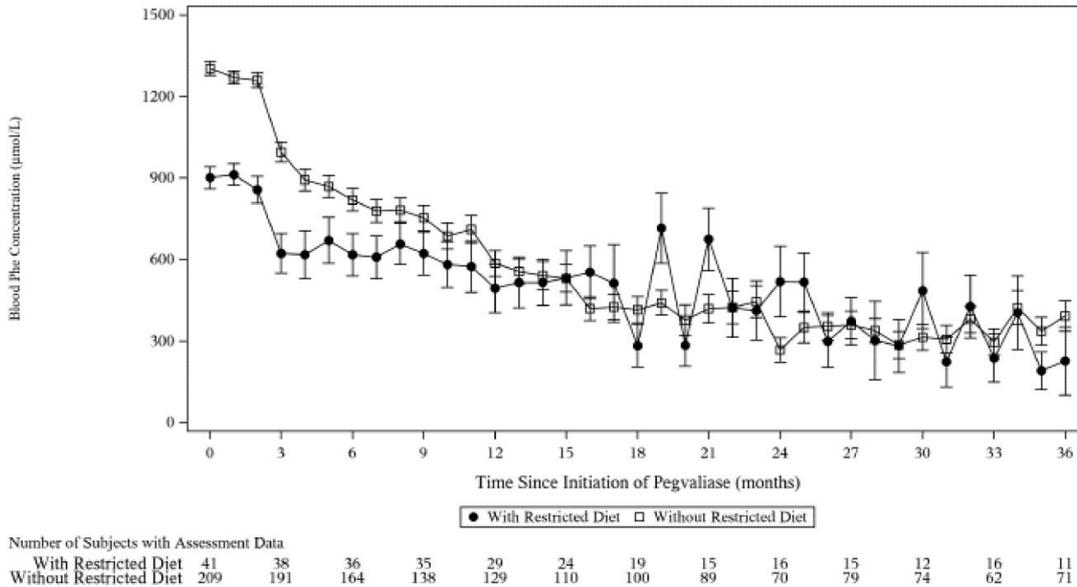


Figura 10 - Relação da variação dos níveis séricos da fenilalanina com a dieta restritiva (fonte: referência 4).

Análise dos doentes sem resposta adequada à sapropterina

A empresa submeteu, a pedido do GAE, os dados relativos à ausência de resposta adequada à sapropterina. A figura abaixo mostra que os resultados da variação da fenilalanina sérica são sobreponíveis quer os doentes tenham ou não resposta à sapropterina.

Palynziq (Pegvaliase)

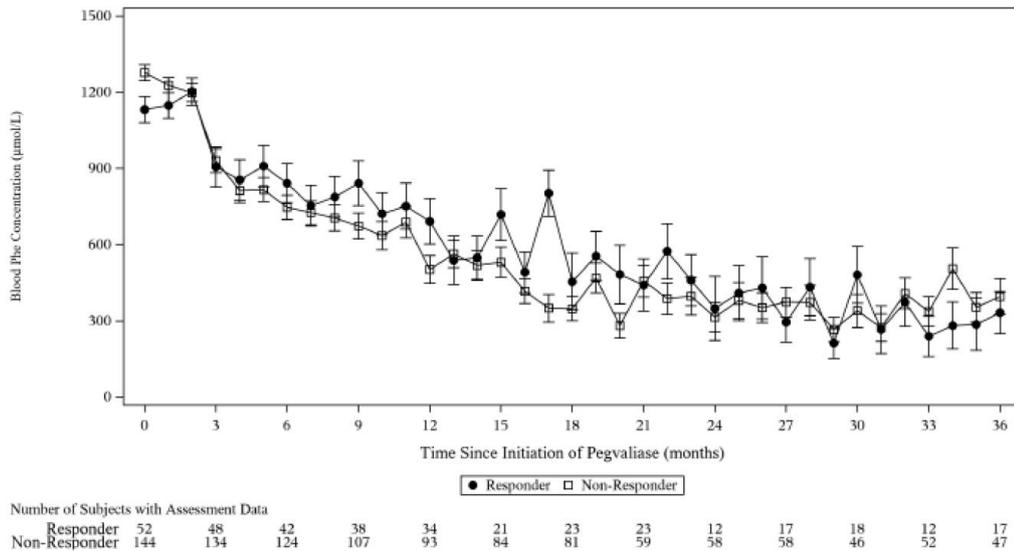


Figura 11 - Relação da variação dos níveis séricos da fenilalanina com a resposta à sapropterina (fonte: referência 4).

Resultados agregados de segurança

A tabela abaixo mostra os resultados da segurança dos vários estudos co utilização de pegvaliase.

Tabela 9 - Resultados da segurança dos vários estudos co utilização de pegvaliase (fonte: referência 3).

Number of Subjects with Event (%) Number of Events (event rate per person-year)	Parent Study (Includes Data from All Subsequent Studies)						
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)	IT/M* (N=285)	Multiple Dose [†] (N=341)
Total treatment exposure (person-years) [*]	0.1	169.6	81.4	88.8	612.8	701.6	952.6
AEs							
Any AE	20 (80.0%) 100 (1461.0)	40 (100.0%) 3119 (18.39)	16 (100.0%) 2102 (25.83)	24 (100.0%) 1768 (19.91)	261 (100.0%) 15538 (25.35)	285 (100.0%) 17306 (24.67)	341 (100.0%) 22570 (23.69)
AEs assessed by investigator as related to study drug	16 (64.0%) 48 (701.28)	40 (100.0%) 1308 (7.71)	16 (100.0%) 786 (9.66)	24 (100.0%) 1142 (12.86)	261 (100.0%) 9355 (15.27)	285 (100.0%) 10497 (14.96)	341 (100.0%) 12609 (13.24)
AEs leading to dose reduction	0	9 (22.5%) 29 (0.17)	4 (25.0%) 18 (0.22)	8 (33.3%) 20 (0.23)	108 (41.4%) 273 (0.45)	116 (40.7%) 293 (0.42)	129 (37.8%) 340 (0.36)
AEs leading to dose interruption	0	15 (37.5%) 99 (0.58)	10 (62.5%) 66 (0.81)	16 (66.7%) 66 (0.74)	85 (32.6%) 258 (0.42)	101 (35.4%) 324 (0.46)	126 (37.0%) 489 (0.51)
AEs leading to study drug discontinuation	0	3 (7.5%)	1 (6.3%)	4 (16.7%)	38 (14.6%)	42 (14.7%)	46 (13.5%)
AEs leading to study discontinuation	0	2 (5.0%)	0	1 (4.2%)	25 (9.6%)	26 (9.1%)	28 (8.2%)
Neuropsychiatric AEs	2 (8.0%) 3 (43.83)	21 (52.5%) 68 (0.40)	13 (81.3%) 48 (0.59)	9 (37.5%) 55 (0.62)	126 (48.3%) 416 (0.68)	135 (47.4%) 471 (0.67)	169 (49.6%) 587 (0.62)

Palynziq (Pegvaliase)

Parent Study (Includes Data from All Subsequent Studies)							
Number of Subjects with Event (%) Number of Events (event rate per person-year)	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)	I/T/M ^c (N=285)	Multiple Dose ^b (N=341)
SAEs							
Any SAE	2 (8.0%) 2 (29.22)	11 (27.5%) 18 (0.11)	2 (12.5%) 2 (0.02)	6 (25.0%) 9 (0.10)	57 (21.8%) 82 (0.13)	63 (22.1%) 91 (0.13)	76 (22.3%) 111 (0.12)
SAEs assessed by investigator as related to study drug	2 (8.0%) 2 (29.22)	5 (12.5%) 8 (0.05)	2 (12.5%) 2 (0.02)	3 (12.5%) 3 (0.03)	32 (12.3%) 39 (0.06)	35 (12.3%) 42 (0.06)	42 (12.3%) 52 (0.05)
SAEs leading to study drug discontinuation	0	1 (2.5%)	1 (6.3%)	1 (4.2%)	15 (5.7%)	16 (5.6%)	18 (5.3%)
SAEs leading to study discontinuation	0	1 (2.5%)	0	1 (4.2%)	10 (3.8%)	11 (3.9%)	12 (3.5%)
AEs with CTCAE grade ≥ 3							
	1 (4.0%) 2 (29.22)	7 (17.5%) 13 (0.08)	4 (25.0%) 5 (0.06)	3 (12.5%) 9 (0.10)	67 (25.7%) 101 (0.16)	70 (24.6%) 110 (0.16)	81 (23.8%) 130 (0.14)
Deaths							
	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
AEs of special interest/significance							
HAEs	9 (36.0%) 18 (262.98)	37 (92.5%) 583 (3.44)	16 (100.0%) 349 (4.29)	22 (91.7%) 590 (6.64)	247 (94.6%) 3506 (5.72)	269 (94.4%) 4096 (5.84)	322 (94.4%) 5034 (5.28)
Anaphylaxis as assessed by US independent reviewer meeting Brown's severe criteria							
	0	0	1 (6.3%) 1 (0.01)	1 (4.2%) 2 (0.02)	3 (1.1%) 3 (<0.01)	4 (1.4%) 5 (0.01)	5 (1.5%) 6 (0.01)
Anaphylaxis as assessed by US independent reviewer							
	1 (4.0%) 1 (14.61)	1 (2.5%) 1 (0.01)	1 (6.3%) 1 (0.01)	1 (4.2%) 4 (0.05)	15 (5.7%) 21 (0.03)	16 (5.6%) 25 (0.04)	18 (5.3%) 27 (0.03)
Serum sickness-like reactions							
	0	0	0	0	9 (3.4%) 13 (0.02)	9 (3.2%) 13 (0.02)	9 (2.6%) 13 (0.01)
Modified serum sickness-like reactions							
	0	0	0	0	7 (2.7%) 7 (0.01)	7 (2.5%) 7 (0.01)	7 (2.1%) 7 (0.01)
Injection-site reactions							
	11 (44.0%) 17 (248.37)	37 (92.5%) 716 (4.22)	16 (100.0%) 302 (3.71)	23 (95.8%) 381 (4.29)	243 (93.1%) 4628 (7.55)	266 (93.3%) 5009 (7.14)	319 (93.5%) 6031 (6.33)
Injection-site skin reactions lasting ≥ 14 days							
	3 (12.0%) 5 (73.05)	18 (45.0%) 50 (0.29)	9 (56.3%) 25 (0.31)	13 (54.2%) 30 (0.34)	121 (46.4%) 396 (0.65)	134 (47.0%) 426 (0.61)	161 (47.2%) 501 (0.53)
Generalized skin reactions lasting ≥ 14 days							
	1 (4.0%) 1 (14.61)	21 (52.5%) 78 (0.46)	8 (50.0%) 19 (0.23)	13 (54.2%) 31 (0.35)	120 (46.0%) 235 (0.38)	133 (46.7%) 266 (0.38)	162 (47.5%) 363 (0.38)
Arthralgia							
	2 (8.0%) 5 (73.05)	23 (57.5%) 134 (0.79)	13 (81.3%) 77 (0.95)	19 (79.2%) 134 (1.51)	195 (74.7%) 1202 (1.96)	214 (75.1%) 1336 (1.90)	250 (73.3%) 1550 (1.63)
Angioedema as clinically assessed by the sponsor							
	0	6 (15.0%) 6 (0.04)	2 (12.5%) 2 (0.02)	4 (16.7%) 10 (0.11)	17 (6.5%) 27 (0.04)	21 (7.4%) 37 (0.05)	29 (8.5%) 45 (0.05)

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HAE, hypersensitivity AE; I/T/M, induction, titration, maintenance; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NIAID/FAAN, National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network; SAE, serious AE

AEs with onset after the initiation of study drug in the parent study to 30 days after the last dose administered across all studies in which the subject was enrolled were included.

The parent study was the first study in which a subject was enrolled. For subjects who continued pegvaliase in Study PAL-003 and/or Study 165-302, data from all enrolled studies were included.

^a Subjects were from Study 165-205 or Study 165-301 where pegvaliase administration was initiated as an induction, titration, and maintenance dosing regimen.

^b Subjects who were only enrolled in the Phase 1, single-dose study, PAL-001, were excluded.

^c Total treatment exposure was the aggregated duration of treatment across all subjects (for each subject, time from the first dose to the last dose administered across all studies in

which the subject was enrolled). Intervals of missing doses that were > 28 consecutive days were excluded from the calculation of treatment duration.

Report: b896039 29MAY2018 13:44 /ace/acedev/pegpal/pku/issu201804a/output/stat/tab/t_2.7.4.E.3_overview_ae_e_saf_parent.pdf+rtf

Salienta-se a existência de um número relativamente reduzido de eventos adversos graves (22,3%), sendo 12.3% relacionados com a terapêutica por opinião do investigador. Apenas 3.5% doentes descontinuaram as terapêuticas devido a eventos adversos e apenas 0.3% faleceram.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Variação dos níveis de fenilalanina (importante, 6)

Verificou-se uma variação significativa dos níveis de fenilalanina desde o início da aleatorização até à semana 8, com o grupo placebo dos 20 mg/dia com níveis de 949.8 umol/l (IC 95% 760.4 a 1139.1) e o grupo placebo dos 40 mg/dia com níveis de 664.8 umol/l (IC 95% 465.5 a 864.1) em comparação com

os braços que se mantiveram em pegvaliase 26.5 umol/l (IC 95% -68.3 a -121.3), $p < 0.001$. A diferença média dos mínimos quadrados do grupo ativo (doentes sob pegvaliase 20 e 40 mg, agregados) face ao grupo placebo 20 mg foi de -923,25 (IC 95% -1135,0 a -711,5) e face ao grupo placebo 40 mg foi de -638.27 (-858,9 a -417,6).

Os resultados da análise da comparação com os resultados agregados do grupo placebo foram consistentes com os da análise face a grupos placebo separados, mas esta análise não foi realizada como primária devido a uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos placebo.

Aumento da tolerância à fenilalanina na dieta alimentar (crítico, 7)

Não foi realizada uma comparação formal neste *outcome* na parte 2 do PRISM-2.

Ao longo dos estudos PRISM verificou-se um aumento da tolerabilidade das proteínas alimentares com redução da alimentação clínica.

Sintomas clínicos de fenilcetonúria (crítico, 8)

Medidas Neuropsiquiátricas

Nos participantes do estudo com um score na subescala ADHD RS-IV IA > 9 , a variação dos mínimos quadrados entre a pegvaliase agrupada e o grupo placebo dos 20mg foi 4.7 (IC 95% -0.19 a 9.5), $p=0.06$ e o grupo placebo dos 40 mg foi 2.8 (IC 95% -2.0 a 7.5), $p=0.24$, não existindo diferenças estatisticamente significativas.

Na análise de outros *outcomes* secundários não existiram diferenças significativas entre os grupos de tratamento e o placebo.

Qualidade de vida (crítica, 9)

Não foram submetidos resultados comparativos para este *outcome*.

Taxa de eventos adversos (importante, 5)

Um total de 83.1% doentes no grupo da pegvaliase e 93.1% no grupo placebo apresentaram um evento adverso.

Apresentaram eventos adversos relacionados com o tratamento 66.7% dos doentes tratados com pegvaliase e 55.2% dos doentes tratados com placebo.

Palynziq (Pegvaliase)

Os eventos adversos de hipersensibilidade ocorreram em 39.4% dos doentes tratados com pegvaliase e 13.8% dos doentes tratados com placebo.

Taxa de eventos adversos graves (crítica, 7)

Apresentaram eventos adversos graves 3.0% dos doentes tratados com pegvaliase e 3.4% tratados com placebo.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítica, 8)

Nenhum doente descontinuou o tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica, 9)

Não ocorreu nenhuma morte relacionada com o tratamento. Verificou-se uma morte durante o estudo devido a acidente de trabalho.

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés dos ensaios incluídos e a qualidade de evidência de acordo com a metodologia GRADE.

Tabela 10 - Avaliação do risco de viés do ensaio PRISM-2.

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de <i>outcome</i> incompletos	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Outros
PRISM-2 (parte 2)	Incerto	Sim	Sim	Sim	Não	Sim

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

Tabela 11 - Avaliação da qualidade da evidência

Outcomes	Risco de viés	Inconsistência	Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
Variação dos níveis de fenilalanina	Grave ^(a)	NA	Muito grave ^(b)	Não grave	Muito baixa	Crítico	1
Aumento da tolerância à fenilalanina na dieta						Importante	1
Sintomas clínicos	Grave ^(a)	NA	Muito grave ^(b)	Grave ^(c)	Muito baixa	Crítico	1
Qualidade de vida						Crítico	1
Mortalidade relacionada com medicamento	Não grave	NA	Muito grave ^(b)	Grave ^(d)	Muito baixa	Crítico	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Não grave	NA	Muito grave ^(b)	Grave ^(d)	Muito baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos grau 3-4	Não grave	NA	Muito grave ^(b)	Grave ^(d)	Muito baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos	Não grave	NA	Muito grave ^(b)	Grave ^(d)	Muito baixa	Importante	1

(a) Viés de seleção; apenas foram incluídos na fase aleatorizada os doentes com resposta prévia favorável a pegvaliase; (b) a população global não corresponde à população de interesse (dieta restritiva + ausência resposta a sapropterina); (c) dados imaturos (c) IC95% inclui benefício e prejuízo (d) eventos raros

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional da pegvaliase na indicação *“tratamento de doentes com fenilcetonúria, com idade igual ou superior a 16 anos, que apresentem um controlo inadequado da fenilalanina no sangue (níveis de fenilalanina no sangue superiores a 600 micro mol/l), apesar de tratamento prévio com as opções disponíveis.”*

A evidência relevante para a avaliação comparativa consiste na parte 2 do estudo PRISM-2 (fase aleatorizada e controlada com placebo) e a análise dos subgrupos sob dieta restritiva e com ausência de resposta adequada à sapropterina.

Concluiu-se que existe sugestão de superioridade da pegvaliase face ao comparador melhores cuidados de suporte, dada a superioridade verificada no *outcome* variação dos níveis de fenilalanina.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Verificou-se uma variação significativa dos níveis de fenilalanina desde o início da aleatorização até à semana 8, com o grupo placebo dos 20 mg/dia com níveis de 949.8 umol/l (IC 95% 760.4 a 1139.1) e o grupo placebo dos 40 mg/dia com níveis de 664.8 umol/l (IC 95% 465.5 a 864.1) em comparação com os braços que se mantiveram em pegvaliase 26.5 umol/l (IC 95% -68.3 a -121.3), $p < 0.001$. A diferença média dos mínimos quadrados do grupo ativo (doentes sob pegvaliase 20 e 40 mg, agregados) face ao grupo placebo 20 mg foi de -923,25 (IC 95% -1135,0 a -711,5) e face ao grupo placebo 40 mg foi de -638,27 (-858,9 a -417,6).
- Relativamente aos sintomas neuropsiquiátricos, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na variação dos mínimos quadrados do *score* na subescala ADHD RS-IV IA entre os grupos sob pegvaliase agrupados e o grupo placebo dos 20mg (4.7, IC 95% -0.19 a 9.5; $p=0.06$), ou o grupo placebo dos 40 mg (2.8, IC 95% -2.0 a 7.5; $p=0.24$).
- Um total de 83.1% doentes no grupo da pegvaliase e 93.1% no grupo placebo apresentaram um evento adverso. Apresentaram eventos adversos relacionados com o tratamento 66.7% dos doentes tratados com pegvaliase e 55.2% dos doentes tratados com placebo.
- Os eventos adversos de hipersensibilidade ocorreram em 39.4% dos doentes tratados com pegvaliase e 13.8% dos doentes tratados com placebo.
- Nenhum doente descontinuou o tratamento por eventos adversos.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional da pegvaliase na indicação *“tratamento de doentes com fenilcetonúria, com idade igual ou superior a 16 anos, que apresentem um controlo inadequado da fenilalanina no sangue (níveis de fenilalanina no sangue superiores a 600 micro mol/l), apesar de tratamento prévio com as opções disponíveis”*.

A evidência relevante para a avaliação comparativa consiste na parte 2 do estudo PRISM-2 (fase aleatorizada e controlada com placebo) e a análise dos subgrupos sob dieta restritiva e com ausência de resposta adequada à sapropterina.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável da pegvaliase face ao comparador melhores cuidados de suporte, dada a superioridade verificada no *outcome* variação dos níveis de fenilalanina.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Verificou-se uma variação significativa dos níveis de fenilalanina desde o início da aleatorização até à semana 8, com o grupo placebo dos 20 mg/dia com níveis de 949.8 umol/l (IC 95% 760.4 a 1139.1) e o grupo placebo dos 40 mg/dia com níveis de 664.8 umol/l (IC 95% 465.5 a 864.1) em comparação com os braços que se mantiveram em pegvaliase 26.5 umol/l (IC 95% -68.3 a -121.3), $p < 0.001$. A diferença média dos mínimos quadrados do grupo ativo (doentes sob pegvaliase 20 e 40 mg, agregados) face ao grupo placebo 20 mg foi de -923,25 (IC 95% -1135,0 a -711,5) e face ao grupo placebo 40 mg foi de -638.27 (-858,9 a -417,6).
- Relativamente aos sintomas neuropsiquiátricos, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na variação dos mínimos quadrados do *score* na subescala ADHD RS-IV IA entre os grupos sob pegvaliase agrupados e o grupo placebo dos 20mg (4.7, IC 95% -0.19 a 9.5; $p=0.06$), ou o grupo placebo dos 40 mg (2.8, IC 95% -2.0 a 7.5; $p=0.24$).
- Um total de 83.1% doentes no grupo da pegvaliase e 93.1% no grupo placebo apresentaram um evento adverso. Apresentaram eventos adversos relacionados com o tratamento 66.7% dos doentes tratados com pegvaliase e 55.2% dos doentes tratados com placebo.
- Os eventos adversos de hipersensibilidade ocorreram em 39.4% dos doentes tratados com pegvaliase e 13.8% dos doentes tratados com placebo.
- Nenhum doente descontinuou o tratamento por eventos adversos.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento pegvaliase na indicação de tratamento de doentes com fenilcetonúria, com idade igual ou superior a 16 anos, que apresentem um controlo inadequado da fenilalanina (Phe) no sangue (níveis de Phe no sangue superiores a 600 micromol/l), apesar da dieta restritiva em Phe e do tratamento prévio com a sapropterina, nas situações em que esta terapêutica esteja indicada.

O comparador considerado foi melhores cuidados de suporte (MCS), incluindo uma dieta restritiva em Phe, estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (2020).

A população de doentes considerada no modelo económico está alinhada com a população da parte 2 do estudo PRISM-2 e está conforme a população definida pela avaliação farmacoterapêutica (CE-CATS, 2020).

A perspetiva dos custos adotada no caso de referência é a do Serviço Nacional de Saúde. O horizonte temporal corresponde ao tempo de vida restante dos doentes (84 anos) dado ser considerada uma idade inicial para o modelo de 16 anos. A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências. A duração do ciclo (anual) no modelo está de acordo com a monitorização anual dos níveis de fenilcetonúria (PKU) no sangue e consultas médicas.

Um modelo de custo-efetividade baseado num modelo coorte de Markov de seis estadios de saúde (incluindo um estadio absorvente de “morte”) foi desenvolvido para refletir a passagem de doentes pelos diferentes estadios de saúde da PKU ao longo da vida em tratamento com as alternativas terapêuticas indicadas. Os estadios de saúde são definidos pelos intervalos dos níveis de Phe no sangue (PKU não controlada - nível de Phe no sangue $>1200 \mu\text{mol/L}$; PKU não controlada - nível de Phe no sangue $600\text{-}1200 \mu\text{mol/L}$; PKU insuficientemente controlada - nível de Phe no sangue $360\text{-}600 \mu\text{mol/L}$; PKU controlada - nível de Phe no sangue $120\text{-}360 \mu\text{mol/L}$; Nível de Phe normal $\leq 120 \mu\text{mol/L}$), refletindo as orientações clínicas e os valores limite bem estabelecidos para PKU.

Os doentes podem transitar entre estadios de saúde em todas as direções (excluindo a morte, o estadio de saúde absorvente). A estrutura do modelo foi originalmente validada por um painel de 13 peritos em PKU nos EUA. Os estadios de saúde foram posteriormente validados pelo Painel de Peritos Português em 2021.

De acordo com parecer de peritos, assumiu-se que a percentagem de doentes que iniciaram tratamento com nível de Phe no sangue de 600-1200 $\mu\text{mol/L}$ foi de 90%, e aqueles com nível de Phe no sangue > 1200 $\mu\text{mol/L}$ foi de 10%.

Os efeitos da pegvaliase no tratamento da PKU foram demonstrados em doentes com PKU em dois estudos de Fase 3: 165-301 (PRISM-1), um estudo aberto para iniciar o tratamento com pegvaliase (fases de Indução, Titulação e Manutenção) e 165-302 (PRISM-2), um estudo de seguimento para avaliar a eficácia. Não existindo evidência direta para a comparação entre Pegvaliase *versus* dieta restritiva em Phe, uma MAIC foi realizada. Os resultados da MAIC forneceram probabilidades de transição para o comparador do primeiro ao quarto ano no modelo. A partir do quinto ano em diante, as probabilidades de transição anuais no cenário base foram consideradas iguais às do quarto ano, à medida que os níveis de Phe no sangue dos doentes estabilizam.

Foram incluídos os eventos adversos (EA) de grau 3 e superior, com incidência superior ou igual a 3% em qualquer regime. Com base no relatório do estudo clínico para o ensaio de fase III da Pegvaliase, apenas as doenças do sistema imunitário tiveram gravidade de grau 3 ou superior, pelo que foi o único EA incluído no modelo económico (3,3%); foi assumido 0% para o tratamento com cuidados de suporte.

Na ausência de valores de utilidade na literatura, foi realizado um estudo *time trade off* (TTO) na Suécia para produzir valores de utilidade para os referidos estadios de saúde para ser utilizado no modelo de custo-efetividade. Estes valores (de um conjunto de valores deduzidos do estudo) foram posteriormente validados por peritos portugueses em PKU de modo a poderem ser utilizados no modelo e validados como sendo adequados para o contexto português. Os valores de utilidade por estadio de saúde do estudo TTO validados por peritos foram: 0,138 (PKU não controlada (nível de Phe no sangue >1200 $\mu\text{mol/L}$)); 0,591 (PKU não controlada (nível de Phe no sangue 600-1200 $\mu\text{mol/L}$)); 0,646 (PKU insuficientemente controlada (nível de Phe no sangue 360-600 $\mu\text{mol/L}$)); 0,775 (PKU controlada (nível de Phe no sangue 120-360 $\mu\text{mol/L}$)); e 0,837 (Nível de Phe normal (≤ 120 $\mu\text{mol/L}$)). A desutilidade para os efeitos adversos das doenças do sistema imunitário foi descrita com o valor de 0,02 e considerada apenas no primeiro ciclo.

Os custos diretos considerados no modelo incluíram os custos de aquisição de medicamentos, profilaxia, EA e outros recursos de saúde para os estadios de saúde da PKU. Para a identificação dos recursos utilizados recorreu-se a um painel de peritos.

A taxa de *compliance* foi considerada e aplicada a cada tratamento como uma redução fixa no custo total. Os utilização de recursos de saúde associados a diferentes estadios de saúde foram incluídos no modelo conforme estimados pelos peritos portugueses. Os custos associados aos EA foram considerados no modelo dentro do primeiro ciclo, pois os EA são vivenciados apenas durante as fases de indução e/ou titulação. Nenhum custo de EA foi aplicado aos doentes tratados com os cuidados de suporte.

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão, concluindo que o tratamento não é custo-efetivo no contexto português, devendo o seu financiamento ser condicional a uma redução substancial do seu preço. Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos: os resultados de custo-efetividade apresentam incerteza substancial, associada em particular à baixa qualidade da evidência apresentada (exemplos: probabilidades de transição entre estadios da doença obtidas através de comparação indireta ajustada, uma quantidade substancial da evidência incluída no modelo foi obtida ou validada por peritos).

No âmbito da negociação, o INFARMED, I.P., solicitou redução de preço e do montante máximo de encargos face à proposta apresentada no Estudo de Avaliação Económica (EAE) para a indicação em avaliação, considerando a elevada incerteza clínica e o elevado Rácio de custo-efetividade incremental (RCEI).

Não tendo sido possível, em sede de negociação chegar a acordo, após a apresentação de várias propostas por ambas as partes e de acordo com o estipulado no Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, o pedido de avaliação prévia foi indeferido.

11. Conclusões

O medicamento Palynziq (Pegvaliase), sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público na indicação terapêutica *“tratamento de doentes com fenilcetonúria, com idade igual ou superior a 16 anos, que apresentem um controlo inadequado da fenilalanina no sangue (níveis de fenilalanina no sangue superiores a 600 micro mol/l), apesar de tratamento prévio com as opções disponíveis”*, foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável da pegvaliase face ao comparador melhores cuidados de suporte, pela superioridade verificada no *outcome* variação dos níveis de fenilalanina.

No entanto, em sede de avaliação económica, foi realizado um estudo para a demonstração da vantagem económica face à alternativa terapêutica selecionada como comparador e com menor custo para o SNS, concluindo-se que o tratamento não era custo-efetivo no contexto português, e que o seu financiamento deveria ser condicional a uma redução substancial do seu preço.

Não tendo sido possível, em sede de negociação, acordar melhores condições para o SNS, considerando as alternativas terapêuticas existentes, e de acordo com o estipulado no Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, foi indeferido este pedido de avaliação prévia.

12. Referências bibliográficas

1. Global Cancer Observatory.
2. Non-small Cell Lung Cancer.
3. Instituto Nacional de Estatística (2019) Causas de morte -2017. Portal do INE 53–54
4. DGS (2013) Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma de Não Pequenas Células do Pulmão - Norma DGS. 36
5. Rangachari D, Yamaguchi N, Vanderlaan PA, et al (2016) Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK- rearranged non-small-cell lung cancers. 88:108–111
6. Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y (2015) Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? Cancer Metastasis Rev 34:797–805
7. Toyokawa G, Seto T (2015) Updated evidence on the mechanisms of resistance to ALK inhibitors and strategies to overcome such resistance: Clinical and preclinical data. Oncol Res Treat 38:291–298
8. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion oncogene positive non-small cell lung cancer - UpToDate.
9. INFARMED (2019) RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR - Alecensa - DCI - alectinib.
10. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al (2018) Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 379:2027–2039
11. ALTA-1L Study. Clinical Study Report. 2019
12. EXIGO (2020) Brigatinib em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células avançado , positivo para a cinase do linfoma anaplásico , sem tratamento prévio com um inibidor da ALK.
13. Worsley C, Noble-Longster J, Cooper C (Tolley Health Economics). An update to a systematic literature review of the comparative clinical efficacy and safety of brigatinib for the first-line treatment of ALK+ NSCLC. Versão 2.0. Março 2020.