

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: PALYNZIQ (pegvaliase)

Indicazione autorizzata: PALYNZIQ è indicato per il trattamento di pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU), di età pari e superiore ai 16 anni, che hanno un controllo inadeguato della fenilalanina ematica (livelli ematici di fenilalanina maggiori di 600 micromol/L) nonostante il trattamento precedente con le opzioni terapeutiche disponibili.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
Commento: La fenilchetonuria (PKU) è una malattia metabolica rara, a trasmissione autosomica recessiva, causata dal deficit dell'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH) che converte nel fegato la fenilalanina in tirosina. La prevalenza stimata in Europa e in Italia è di 1/10.000 nati vivi. La PKU, se non trattata, determina un accumulo di fenilalanina nel cervello ed è caratterizzata da microcefalia, disabilità intellettiva, ritardo di crescita e convulsioni. L'introduzione dello screening neonatale e la possibilità, quindi, di instaurare fin da subito la restrizione dietetica ha sensibilmente ridotto negli anni le manifestazioni cliniche più gravi. Tuttavia, soprattutto per la difficoltà a mantenere una buona aderenza alla dieta, in età adulta la PKU si associa ancora a disturbi neurocognitivi (deficit dell'attenzione e delle funzioni esecutive) e disturbi dell'umore (ansia, depressione) che possono impattare negativamente sulle attività giornaliere e la QoL del paziente, soprattutto in termini di relazioni sociali, interpersonali e lavorative. In aggiunta alla dieta (restrizione dell'introito proteico, supplementazione con alimenti speciali ipoproteici e L-amminoacidi Phe-free), da diversi anni è disponibile una terapia farmacologica con sapropterina (analogo sintetico del cofattore BH4), che però necessita di un'attività enzimatica residua. Si ritiene che una percentuale variabile dal 45 al 72% dei soggetti adulti presenta abitualmente livelli ematici di fenilalanina superiori a 600 µmol/L (target raccomandato per i pazienti di età ≥12 anni dalle LG europee del 2017). Residua, quindi, un bisogno terapeutico importante.		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
Commento: L'efficacia di pegvaliase, terapia enzimatica sostitutiva nella PKU, è stata valutata in due studi di fase 3 (PRISM-1 e PRISM-2) in termini di: variazione della concentrazione ematica di Phe (endpoint primario) e di variazione		

del disturbo dell'attenzione e dell'umore, valutati con la sottoscala della disattenzione IA del ADHD RS-IV (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale) e i questionari POMS (Profile of Mood States)- endpoint secondari.

L'analisi di efficacia del trial randomizzato a sospensione (RDT, parte 2 del PRISM-2), in cui le due posologie fisse di pegvaliase a 20 e 40 mg/die sono state confrontate con il placebo per la durata di 8 settimane, ha dimostrato che la sospensione del trattamento riporta i valori ematici di Phe ai livelli precedenti l'inizio di pegvaliase (563.9-1509 $\mu\text{mol/L}$ nel gruppo placebo 20 mg, n=14, e 508.2-1164.4 $\mu\text{mol/L}$ nel gruppo placebo 40 mg, n=14) mentre nel gruppo di trattamento i valori continuano a mantenersi stabili (gruppo pooled pegvaliase, n=58: 503.9-559 $\mu\text{mol/L}$). Nessuna variazione significativa è invece stata dimostrata nei punteggi di valutazione della disattenzione e dell'umore.

L'analisi di efficacia a lungo termine, relativa a tutti i pazienti che hanno iniziato il trattamento nel PRISM-1 e continuato nel PRISM-2, ha dimostrato che la riduzione dei livelli di Phe è significativa e duratura: - 51% (fino a 564.5 $\mu\text{mol/L}$) a 12 mesi di follow-up e -68.7% (fino a 311.4 $\mu\text{mol/L}$) a 24 mesi, mantenendosi allo stesso modo dopo 36 mesi dall'inizio del trattamento (341 $\mu\text{mol/L}$, n=48 pari a una riduzione del 72%). Nell'arco dei 24 mesi, il 68.4% dei pazienti ha ottenuto livelli ematici di Phe ≤ 600 $\mu\text{mol/L}$ (target raccomandato dalle LG europee per i pazienti di età ≥ 12 anni), il 60.7% livelli di Phe ≤ 360 $\mu\text{mol/L}$ e il 51.2% ≤ 120 $\mu\text{mol/L}$.

Il punteggio della sottoscala ADHD RS-IV IA si è ridotto nel corso del trattamento, da un valore al baseline di 9.8 ± 6.1 (n=253) a 5.0 ± 4.9 (n= 178) dopo 12 mesi di trattamento con pegvaliase, a 4.6 ± 4.7 (n=89) a 24 mesi. L'entità della variazione è maggiore nei pazienti con punteggio al basale >9 (n=116), superando la MCID di 5.2 a partire dai 12 mesi di trattamento. Simili trend sono stati osservati per i punteggi dell'umore: il POMS-PKU si è ridotto da 15.9 ± 13.3 al baseline (n=170) a 8.5 ± 12.5 a 12 mesi (n=181) e 6.6 ± 12.6 a 24 mesi (n=90); così anche la sottoscala PKU-POMS per la confusione, che è passata da 4.0 ± 2.7 al baseline (n=170) a 2.4 ± 2.1 a 12 mesi (n=181) e 2.0 ± 2.2 a 24 mesi (n=90). I miglioramenti del deficit di attenzione e dell'umore sono temporalmente associati alla riduzione dei livelli di Phe. L'introito proteico totale giornaliero si è mantenuto relativamente stabile per tutta la durata del trattamento, portando però a un aumento della quota di proteine derivate dall'alimentazione normale e una concomitante diminuzione delle proteine derivate da alimenti medici.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, tutti i pazienti hanno avuto almeno 1 evento avverso (AE). Nel complesso, gli AEs sono stati riferiti più frequentemente nella fase iniziale di trattamento (primi sei mesi) e sono diminuiti in frequenza con l'esposizione prolungata, che ha coinciso con l'attenuazione della risposta immunitaria al PEG. Circa il 15% dei pazienti totali hanno interrotto il trattamento per un AE. L'introduzione di misure di minimizzazione del rischio (quali la premedicazione con antagonista dei recettori H1/H2 e un antipiretico o il dosaggio flessibile) hanno ridotto il tasso di sospensione per AEs nei primi 6 mesi di trattamento. Il 9% dei pazienti ha avuto episodi di anafilassi e il 6% ha sperimentato almeno 1 episodio di ipersensibilità sistemica acuta (HAE), di qualsiasi gravità. Gli AEs più comuni sono stati: reazioni nel sito d'iniezione (93%), artralgia (85%), reazioni di ipersensibilità (75%), cefalea (47%) e reazioni cutanee non limitate alla sede di iniezione di durata ≥ 14 gg (47%). Tutti i soggetti trattati con pegvaliase hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco: una risposta sostenuta anti-PAL e una risposta transitoria anti-PEG. La risposta degli anticorpi neutralizzanti (NAb) si è sviluppata dal 3° mese ed è rimasta stabile, nonostante la riduzione dei livelli circolanti di Phe; il 78% dei pazienti è risultato positivo ai NAb dopo 1 anno di trattamento. Nella fase iniziale (≤ 6 mesi di trattamento), i pazienti con titoli anticorpali più bassi hanno ottenuto una maggiore riduzione dei livelli di Phe. Con la fase successiva, i livelli medi di Phe si sono ridotti anche nei pazienti con titoli anticorpali più elevati e gli incrementi di dose non sono stati associati ad un aumento dei titoli anticorpali.

A motivo dei risultati degli endpoint funzionali non significativi e del profilo di sicurezza particolarmente complesso e ancora incerto nel lungo termine, il valore terapeutico aggiunto può essere considerato moderato.

QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADE)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

Commento:

Lo sviluppo clinico di pegvaliase comprende due studi di fase 3: il PRISM-1 e il PRISM-2 (considerato lo studio pivotal). Il PRISM-1 è uno studio open-label, a gruppi paralleli, in cui 261 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere pegvaliase alla dose di 20 mg/die o 40 mg/die. I pazienti che hanno completato il PRISM-1 hanno continuato nel PRISM-2, studio in 4 parti avente l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine.

La parte 2 del PRISM-2 è uno studio randomizzato con sospensione (RDT, randomized discontinuation trial), della durata di 8 settimane, dove i partecipanti con una riduzione di almeno il 20% dei livelli di Phe rispetto ai valori prima del trattamento sono stati randomizzati 2: 1 al trattamento con la stessa dose (20 mg/die o 40 mg/die) di pegvaliase o a placebo.

Le altre parti dello studio sono in aperto e i partecipanti continuano la precedente dose di pegvaliase di 20 o 40 mg/die. La parte 4 è uno studio di estensione in aperto (OLE) a lungo termine, attualmente ongoing, in cui la dose di

pegvaliase può essere modificata tra i 5 e i 60 mg/die.

Endpoint primario degli studi: variazione della concentrazione ematica di Phe; endpoint secondari: variazione del disturbo dell'attenzione e dell'umore, valutati con la sottoscala della disattenzione IA del ADHD RS-IV (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale) e i questionari POMS (Profile of Mood States).

Nella valutazione GRADE_Pro sono state considerate le evidenze complessive, decidendo quindi di partire da uno studio osservazionale e di non applicare alcun downgrading. La qualità delle prove è considerata pertanto bassa. Qualora fosse stato invece considerato lo studio randomizzato, la qualità delle prove sarebbe risultata comunque bassa a seguito dell'applicazione di due downgrading per rischio di distorsione (bias di selezione) e mancanza di generalizzabilità.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Al farmaco viene riconosciuta l'innovatività potenziale, a fronte di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto moderato e una qualità delle prove bassa.

Data: CTS 6-8 novembre 2019

Domanda: Pegvaliase è efficace nel trattamento della fenilchetonuria (PKU)

Setting: pazienti di età >=16 anni, affetti da PKU non controllata nonostante le terapie disponibili

Bibliografia: EPAR Palynziq https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/palynziq-epar-public-assessment-report_en.pdf

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	pegvaliase		Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Variazione delle concentrazioni ematiche di fenilalanina (endpoint primario) (follow up: 12 mesi; valutato con: micromol/L)

1 ^a	studi osservazionali ^b	non importante	non importante	non importante ^{c,d}	non importante	nessuno	164		mean -662 (SD 588)		⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----------------	-----------------------------------	----------------	----------------	-------------------------------	----------------	---------	-----	--	---------------------------------	--	---------------	---------

Variazione delle concentrazioni ematiche di fenilalanina (endpoint primario) (follow up: 24 mesi; valutato con: micromol/L)

1 ^a	studi osservazionali ^b	non importante	non importante	non importante ^{c,d}	non importante	nessuno	90		mean -873 (SD 566)		⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----------------	-----------------------------------	----------------	----------------	-------------------------------	----------------	---------	----	--	---------------------------------	--	---------------	---------

Variazione del punteggio della sottoscala della disattenzione del ADHD-RS-IV (endpoint secondario) (follow up: 12 mesi)

1 ^a	studi osservazionali ^b	non importante	non importante	non importante ^{d,e}	non importante	nessuno	178		mean -4.7 (SD 5.6)		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
----------------	-----------------------------------	----------------	----------------	-------------------------------	----------------	---------	-----	--	---------------------------------	--	---------------	------------

Variazione del punteggio della sottoscala della disattenzione del ADHD-RS-IV (endpoint secondario) (follow up: 24 mesi)

1 ^a	studi osservazionali ^b	non importante	non importante	non importante ^{d,e}	non importante	nessuno	160		mean -5.9 (SD 6.1)		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
----------------	-----------------------------------	----------------	----------------	-------------------------------	----------------	---------	-----	--	---------------------------------	--	---------------	------------

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	pegvaliase		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Variazione del punteggio della sottoscala della disattenzione del ADHD-RS-IV nei soggetti con valore al baseline >9 (endpoint secondario) (follow up: 12 mesi)

1 ^a	studi osservazionali ^b	non importante	non importante	non importante ^{d,e}	non importante	nessuno	80		mean -7.8 (SD 5.5)		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
----------------	-----------------------------------	----------------	----------------	-------------------------------	----------------	---------	----	--	---------------------------------	--	---------------	------------

Variazione del punteggio della sottoscala della disattenzione del ADHD-RS-IV nei soggetti con valore al baseline >9 (endpoint secondario) (follow up: 24 mesi)

1 ^a	studi osservazionali ^b	non importante	non importante	non importante ^{d,e}	non importante	nessuno	76		mean -9.6 (SD 5.9)		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
----------------	-----------------------------------	----------------	----------------	-------------------------------	----------------	---------	----	--	---------------------------------	--	---------------	------------

Variazione del punteggio della sottoscala della confusione PKU-POMS (endpoint secondario) (follow up: 12 mesi)

1 ^a	studi osservazionali ^b	non importante	non importante	non importante ^{d,e}	non importante	nessuno	130		mean -1.6 (SD 2.5)		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
----------------	-----------------------------------	----------------	----------------	-------------------------------	----------------	---------	-----	--	---------------------------------	--	---------------	------------

Variazione del punteggio della sottoscala della confusione PKU-POMS (endpoint secondario) (follow up: 24 mesi)

1 ^a	studi osservazionali ^b	non importante	non importante	non importante ^{d,e}	non importante	nessuno	117		mean -2.2 (SD 2.7)		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
----------------	-----------------------------------	----------------	----------------	-------------------------------	----------------	---------	-----	--	---------------------------------	--	---------------	------------

Variazione della quota di proteine derivate dall'alimentazione naturale (follow up: 12 mesi; valutato con: g)

1 ^a	studi osservazionali ^b	non importante	non importante	non importante ^{d,e}	non importante	nessuno	154		mean 9 (SD 25)		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
----------------	-----------------------------------	----------------	----------------	-------------------------------	----------------	---------	-----	--	--------------------------	--	---------------	------------

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	pegvaliase		Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Variazione della quota di proteine derivate dall'alimentazione naturale (follow up: 24 mesi; valutato con: g)

1 ^a	studi osservazionali ^b	non importante	non importante	non importante ^{d,e}	non importante	nessuno	84		mean 16 (SD 28)		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
----------------	-----------------------------------	----------------	----------------	-------------------------------	----------------	---------	----	--	---------------------------	--	---------------	------------

CI: Confidence interval

Explanations

a. PRISM-1 e PRISM-2

b. studio non controllato (tranne nella parte 2 del PRISM 2, della durata di 8 settimane, verso placebo). Dal momento che i risultati vengono considerati globalmente, lo studio viene considerato non controllato.

c. endpoint farmacodinamico

d. posologie fisse di pegvaliase (20 mg/die e 40 mg/die) ma in OLE (parte 4 PRISM-2) e in RCP possibilità di variare la posologia tra 5-60 mg/die

e. Mancanza di endpoint di chiara rilevanza clinica. Utilizzo di test validato in altra patologia (ADHD) con MCID (=differenza minima clinicamente significativa) stabilita e di test di autovalutazione, sviluppato per gli studi PRISM con MCID (=differenza minima clinicamente significativa) non stabilita.