

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/76/2022

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de pegvaliasa (Palynziq®) en el tratamiento de fenilcetonuria

Fecha de publicación: 7 de septiembre de 2022

### INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria (PKU, por sus siglas en inglés) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva caracterizada por una deficiencia en la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). Esta enzima cataliza la conversión del aminoácido esencial fenilalanina (Phe) en tirosina, facilitada por la coenzima tetrahidrobiopterina (BH4). La deficiencia de la enzima PAH da lugar por tanto a concentraciones anormalmente elevadas de Phe, que puede producir efectos tóxicos en el cerebro (1).

En Europa, la prevalencia en adultos es de 1 por cada 10.000 habitantes, aunque varía según la región geográfica (2), con una mayor incidencia en Irlanda y Turquía.

Debido al déficit de la enzima PAH, se va a producir una acumulación de Phe en sangre, orina, tejidos y cerebro. Además de Phe, también se acumulan unos compuestos que se forman a partir de ella, las fenilcetonas, que se eliminan por la orina y son las que dan el nombre a la enfermedad, fenilcetonuria.

Si no se trata, la PKU puede causar trastornos del desarrollo neurológico, del aprendizaje y psiquiátricos. Los altos niveles de Phe pueden interferir en el desarrollo cerebral, mielinización y síntesis de neurotransmisores (3). Gracias al cribado neonatal, la mayoría de los casos se diagnostican tras el nacimiento, por lo que raramente se observan los signos y síntomas más graves.

Sin embargo, algunos pacientes presentan déficits neurológicos y conductuales, problemas sociales y un nivel neurocognitivo medio por debajo del de la población general, lo que supone un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (4,5).

La gravedad de la enfermedad depende de la concentración plasmática de Phe, adoptándose la siguiente clasificación: PKU clásica o deficiencia completa del enzima (concentración de Phe >1.200  $\mu\text{mol/l}$ ), PKU moderada (900-1.200  $\mu\text{mol/l}$ ), PKU leve (600-900  $\mu\text{mol/l}$ ) e hiperfenilalaninemia leve (360-600  $\mu\text{mol/l}$ ).

Según el consenso europeo para el tratamiento de la PKU (2), la base del manejo de la PKU es la dieta, y consiste en 3 partes: restricción de proteínas naturales (leche, carne, pescado, huevos y otros alimentos que contienen el aminoácido), suplementación con fórmulas especiales libres de Phe (además de suplementos de tirosina para evitar su déficit), e ingestión de alimentos bajos en proteínas (2). Si la PKU se diagnostica precozmente, se hace un adecuado control de la dieta y de los niveles de Phe en sangre, los pacientes pueden llevar una vida normal (6). Además,

algunos pacientes con PKU moderada responden a la suplementación con BH4, lo que permite relajar las restricciones dietéticas.

Hasta la fecha, sapropterina era el único tratamiento farmacológico del que disponían los pacientes con PKU. Sapropterina es un medicamento que contiene un derivado sintético de la BH4 natural, y está autorizado y financiado en pacientes adultos y pediátricos de cualquier edad, para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia en pacientes con PKU que responden a BH4, para aumentar la actividad de la PAH defectuosa y así aumentar o restituir el metabolismo oxidativo de la Phe, lo suficiente para reducir o mantener sus niveles plasmáticos, evitar o reducir aún más su acumulación, y aumentar la tolerancia a la ingesta de este aminoácido en la dieta. Los pacientes con una alta actividad residual de la enzima PAH son los que mejor van a responder a BH4, aunque una minoría de pacientes con PKU clásica también podría beneficiarse. Sapropterina también está autorizada y financiada en pacientes adultos y pediátricos de cualquier edad para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia en pacientes con deficiencia de BH4 para restituir los niveles deficitarios, reestableciendo la actividad de la enzima PAH (7).

### PEGVALIASA (PALYNZIQ®) (8)

Pegvaliasa está indicada para el tratamiento de pacientes de 16 años o más con PKU que no tienen un control adecuado de la Phe en sangre (niveles en sangre superiores a 600  $\mu\text{mol/l}$ ) a pesar del tratamiento previo con las opciones de tratamiento disponibles.

Palynziq® fue designado medicamento huérfano el 28 de enero de 2010 (1), y mantiene la designación de huérfano tras la autorización.

Pegvaliasa se presenta como solución inyectable en jeringas precargadas de 2,5 mg, 10 mg y 20 mg para un solo uso. Se administra por vía subcutánea.

Para la fase de inducción, se recomienda una dosis inicial de 2,5 mg de pegvaliasa una vez a la semana durante 4 semanas. En la fase de ajuste de dosis, ésta se irá aumentando de forma gradual según la tolerabilidad a la dosis diaria de mantenimiento requerida para alcanzar unos niveles de Phe en sangre de 120 a 600  $\mu\text{mol/l}$ . Debido a que el paciente puede presentar una reacción de hipersensibilidad sistémica aguda, en ambas fases es necesaria la medicación previa con un anti-H1, un anti-H2 y un antipirético.

La dosis de mantenimiento debe determinarse de forma individual para lograr el control de Phe en sangre, teniendo en cuenta la tolerabilidad a pegvaliasa y la ingesta de proteínas en la dieta.

La administración inicial se debe realizar bajo la supervisión de un profesional sanitario y se ha de observar atentamente a los pacientes durante al menos 60 minutos después de cada inyección. Se debe prescribir un dispositivo de inyección de adrenalina a los pacientes que reciban pegvaliasa e indicarles que lo lleven consigo en todo momento durante el tratamiento con este medicamento.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe determinar el nivel de Phe en sangre. Posteriormente, se recomienda controlar el nivel de Phe en sangre una vez al mes.

La ingesta de Phe con la dieta se debe mantener constante hasta que se establezca la dosis de mantenimiento.

No se dispone de datos de eficacia y seguridad en pacientes pediátricos menores de 16 años de edad. Tampoco se han realizado estudios en pacientes con daño renal o hepático ni en pacientes mayores de 65 años.

## Farmacología (8)

Pegvaliasa es una enzima fenilalanina amonio liasa recombinante (rAvPAL, por sus siglas en inglés) pegilada que convierte la Phe en amonio y ácido *transcinnámico*, que se eliminan principalmente por metabolismo hepático.

## Eficacia (8,9)

Los ensayos clínicos de fase III del desarrollo clínico diseñados para demostrar la eficacia de pegvaliasa en el tratamiento de la PKU son el estudio 165-301 y en el estudio 165-302, considerándose éste último el estudio principal.

### Estudio 165-301: iniciación del tratamiento (inducción/ajuste de dosis/mantenimiento)

Ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, de grupos paralelos, en pacientes con PKU para evaluar la seguridad y tolerabilidad de pegvaliasa autoadministrada conforme a una pauta posológica de inducción/ajuste de dosis o titulación/mantenimiento. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir una dosis de mantenimiento de pegvaliasa de 20 mg una vez al día (20 mg/día) o 40 mg una vez al día (40 mg/día).

Se incluyeron 261 pacientes con niveles basales de Phe en sangre y durante los 6 meses previos al screening  $\geq 600$   $\mu\text{mol/l}$ . Estos pacientes podían no haber recibido antes ningún tratamiento (excepto dieta restrictiva), estar recibiendo sapropterina pero presentar un control inadecuado de los niveles de Phe, o no haber respondido al tratamiento con sapropterina. Los pacientes previamente tratados con sapropterina debían suspender el medicamento al menos 14 días antes de la primera dosis de pegvaliasa.

Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con pegvaliasa con una pauta de inducción de 2,5 mg una vez a la semana durante 4 semanas, y posteriormente entraron en el

periodo de titulación, en el que se ajustó la dosis de forma gradual hasta alcanzar la dosis objetivo, 20 mg/día o 40 mg/día. La duración de la fase de ajuste de dosis o titulación se basó en la tolerabilidad de cada paciente y su duración varió entre 5 y 30 semanas.

De los 261 pacientes incluidos, 195 (75%) alcanzaron la dosis de mantenimiento: 103 en el brazo correspondiente a 20 mg/día y 92 en el de 40 mg/día. La mediana de tiempo hasta alcanzar la dosis de mantenimiento fue de 10,1 semanas en el grupo que recibió 20 mg/día (rango: 9 a 29 semanas) y de 11,1 semanas en el que recibió 40 mg/día (rango: 10 a 33 semanas). Se considera que los pacientes que alcanzan la dosis de mantenimiento son los que toleran el fármaco.

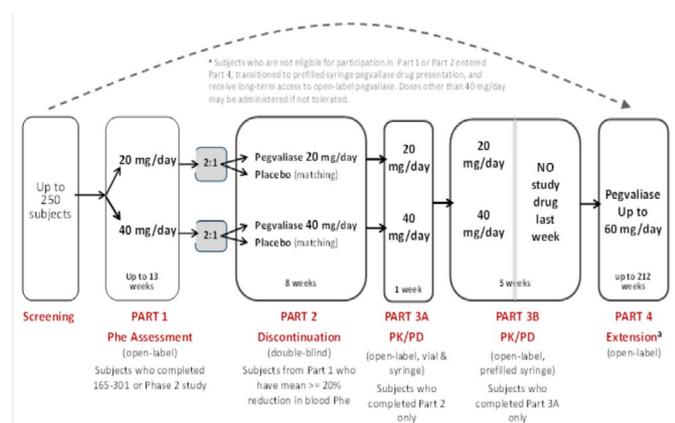
Este estudio fue diseñado con el fin de seleccionar a una población adecuada de pacientes para evaluar la eficacia de pegvaliasa en la parte controlada con placebo del ensayo principal (estudio 165-302). 152 sujetos continuaron con el periodo de selección (parte 1) del 165-302, y 51 pasaron directamente al periodo de extensión (parte 4).

### Estudio 165-302: evaluación de la eficacia

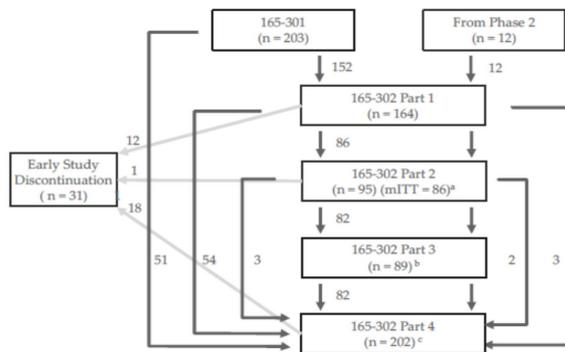
Estudio fase III, diseñado en 4 partes o periodos para evaluar la eficacia y seguridad de pegvaliasa subcutánea en adultos con PKU.

Fue un estudio de seguimiento del ensayo 165-301, e incluyó un periodo de selección abierto (parte 1); un periodo doble ciego de retirada aleatorizada (RTD, por sus siglas en inglés) controlado con placebo (parte 2 o pivotal); y un periodo de extensión abierto a largo plazo (parte 4). En la parte 3 se evaluó la PK/PD. En la figura 1 se muestra el diseño del estudio. La disposición de los pacientes se muestra en la figura 2.

**Figura 1.** Diseño del estudio 165-302



**Figura 2.** Disposición de los pacientes del estudio 165-302



<sup>a</sup> Subjects were not included in the primary efficacy analysis (mITT Population) if they did not have a mean blood Phe reduction of  $\geq 20\%$  (using the last two consecutive blood Phe assessments of Part 1) from baseline levels per Amendment #2. Some subjects had already enrolled into Part 2 when this criterion for inclusion in the mITT was implemented with Amendment #2 of the protocol.

<sup>b</sup> Only subjects who were enrolled under Amendment #2 were considered for the PK/PD analyses; 58 of the 89 subjects who entered Part 3 were enrolled under Amendment #2 and were included for the PK and PD analyses.

<sup>c</sup> A total of 51 subjects entered Part 4 directly from 165-301 because they did not achieve target dose in 165-301 ( $n = 33$ ) or were affected by closure of enrolment into Part 2 ( $n = 18$ ) after the target enrolment had been met.

Another 57 subjects entered directly from Part 1 because they did not meet the blood Phe reduction criterion to qualify for entry into Part 2 ( $n = 39$ ), due to closure of enrolment into Part 2 ( $n = 9$ ), or for other reasons as instructed by the sponsor ( $n = 9$ ). Five additional subjects entered Part 4 directly from Part 2 due to AEs.

Los pacientes debían haber recibido previamente pegvaliasa en algún otro estudio del desarrollo clínico del fármaco (estudios de fase II PAL-003 o 165-205, o estudio de fase III 165-301), y debían haber mantenido una dosis estable al menos los 14 días previos al *screening*. Se incluyeron pacientes entre 18-70 años (aunque tras una enmienda al protocolo se permitió incluir pacientes desde los 16 años) con capacidades neurocognitivas y lingüísticas suficientes para comprender y responder a la herramienta POMS (*Profile of Mood States*, o perfil de estados de ánimo) y a la escala de evaluación del TDAH (escala de calificación del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad). Los pacientes debían mantener su ingesta de proteínas según el protocolo.

Se excluyeron aquellos pacientes que dentro de los 30 días previos a la selección recibían algún fármaco o utilizaban algún dispositivo médico en investigación; que recibían cualquier medicación excepto pegvaliasa para la PKU, incluidos aminoácidos de cadena larga en los 2 días previos; que tuvieran hipersensibilidad al dextrano o a sus componentes; que usaban otros medicamentos inyectables pegilados distintos a pegvaliasa en los 3 meses previos; que recibían levodopa; positivos para VIH, HBsAg o anticuerpos anti-VHC; que se habían sometido a trasplante de órgano sólido o recibían inmunosupresores; o que estaban participando en el estudio de sapropterina.

En las partes 1, 3 y 4, los pacientes recibieron la medicación de forma abierta. En la parte 2, se administró pegvaliasa (20 mg/día o 40 mg/día) o placebo, por vía subcutánea, de forma ciega.

Los objetivos de eficacia primarios y secundarios únicamente se establecieron para la parte 2. La parte 4, aún en marcha, aporta datos de eficacia a largo plazo.

Parte 1: Periodo de selección (inducción/mantenimiento; abierto de 13 semanas)

El objetivo fue elegir a los pacientes candidatos para entrar en la parte 2 (aquellos que alcanzan una reducción media de Phe de al menos el 20 % respecto de los valores iniciales previos al tratamiento con la dosis aleatorizada dentro de las 13 semanas). 164 pacientes previamente tratados con pegvaliasa (152 del estudio 165-301 y 12 de otros ensayos) continuaron el tratamiento hasta las 13 semanas. De estos 164 pacientes, 86 cumplieron los criterios de selección y continuaron con el periodo de retirada aleatorizada, 12 interrumpieron el tratamiento y 57 no iniciaron el periodo RDT y continuaron el tratamiento en el periodo de extensión a largo plazo. También se caracterizó la seguridad de pegvaliasa (20 mg/día o 40 mg/día) en pacientes previamente tratados con el fármaco. No se evaluó la eficacia.

Parte 2: Periodo de retirada aleatorizada (RDT)

En el periodo RDT, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 para continuar con la dosis que ya estaban recibiendo (20 mg/día o 40 mg/día) o interrumpir el fármaco y recibir un placebo equivalente durante 8 semanas.

La aleatorización se estratificó en función de las dos últimas medidas de Phe en sangre en la parte 1 ( $\leq 600$   $\mu\text{mol/l}$  o mayor a 600  $\mu\text{mol/l}$ ) y en función de la puntuación que tenían al inicio del estudio 165-301 en la escala de evaluación del TDAH evaluada por el investigador [menor a 12, mayor a 12, o desconocida (para los pacientes que iniciaron pegvaliasa en la parte 2)].

Se tuvieron en cuenta los datos del estudio 165-301 para el análisis de seguridad a largo plazo y eficacia.

Fueron aleatorizados 86 pacientes: 29 para cada dosis de pegvaliasa (20 mg/día o 40 mg/día) y 14 para cada dosis de placebo (20 mg/día o 40 mg/día).

En cuanto a las características basales de los pacientes, la mediana de concentración sanguínea de Phe fue de 259,0  $\mu\text{mol/l}$  (rango: 0,0 a 1.721,0) y de 638,0  $\mu\text{mol/l}$  (rango: 0,0 a 1.318,0) para los grupos en global que recibieron tratamiento activo ( $N=58$ ) y placebo ( $N=28$ ), respectivamente, y las medias de concentración sanguínea de Phe fueron para los mismos pacientes 503,9  $\mu\text{mol/l}$  ( $\pm$  DE 520,28) y 536,1  $\mu\text{mol/l}$  ( $\pm$  DE 432,54).

El objetivo principal del estudio fue evaluar la concentración de Phe en sangre en sujetos previamente expuestos a pegvaliasa (20 mg/día o 40 mg/día) en comparación con placebo. Como objetivos secundarios se evaluaron los síntomas de falta de atención y de estado de ánimo. Los síntomas de la falta de atención se evaluaron mediante la subescala correspondiente dentro de la Escala de Evaluación del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad calificada por el investigador (DSM-IV para TDAH; o ADHD RS-IV, por sus siglas en inglés;), que va de 0 a 27 puntos (puntuaciones más altas indican mayor grado de deterioro y puntuaciones inferiores a 9 indican que el paciente no presenta síntomas de falta de atención). Los síntomas relacionados con el estado de ánimo (dominios de confusión, fatiga, depresión, tensión-ansiedad, vigor y reacción de ira) se evaluaron mediante la

herramienta del Perfil de Estados de Ánimo (POMS, por sus siglas en inglés). La subescala correspondiente a los síntomas de confusión del cuestionario PKU-POMS (va de 0 a 12 puntos, donde mayor puntuación indica mayor grado de deterioro) se considera la más sensible a los cambios en los niveles de Phe en sangre. La herramienta PKU-POMS se desarrolló específicamente para valorar los resultados de los estudios comprendidos en el programa de desarrollo clínico de pegvaliasa.

La variable principal fue el cambio en los niveles de Phe en sangre desde el inicio del periodo RDT hasta la semana 8 de este periodo.

Las variables secundarias fueron el cambio desde el inicio del periodo RDT hasta la semana 8 en las puntuaciones de síntomas neurocognitivos y neuropsiquiátricos:

- Subescala de falta de atención de la escala TDAH (calificada por el investigador), en pacientes con una puntuación inicial > 9 en el estudio 165-301.
- Subescala de falta de atención de la escala TDAH (calificada por el investigador).
- Subescala de confusión de la herramienta PKU-POMS (evaluada por el paciente).
- Escala TMD (por sus siglas en inglés de *total mood disturbance*, en español alteración total del estado de ánimo) de la herramienta PKU-POMS (evaluada por el paciente).
- Escala POMS (evaluada por el paciente).

Las variables terciarias fueron la ingesta dietética, la puntuación de la subescala de hiperactividad/impulsividad y la puntuación de otras subescalas POMS.

El análisis primario se realizó en la población mITT (n=86), que incluyó a los pacientes que desde el inicio del estudio 165-301 hasta la aleatorización de la parte 2 del 165-302 habían experimentado una reducción de Phe en sangre  $\geq 20\%$ .

Los resultados del análisis principal, realizado de forma conjunta para ambos grupos activos (pegvaliasa frente a placebo 20 mg/día o 40 mg/día) tras una enmienda al protocolo, se muestran en la tabla 1. Los pacientes tratados con pegvaliasa mantuvieron las reducciones de Phe en sangre, de forma estadísticamente significativa, comparado con los pacientes tratados con placebo, cuyos niveles volvieron a los valores iniciales previos al tratamiento después de 8 semanas tras la interrupción aleatorizada del fármaco.

Además, se hizo un análisis de sensibilidad para ambas dosis de pegvaliasa, con resultados consistentes. La diferencia del cambio en la media de mínimos cuadrados en la concentración de Phe en sangre desde el inicio del RTD a la semana 8 del RTD fue, respectivamente, para la dosis de 20 mg/día (pegvaliasa vs placebo) y 40 mg/día (pegvaliasa vs placebo) de: -973,0 (IC 95%: -1.204,2, -741,9; p< 0,0001) y de -588,5 (IC95%: -830,1, -346,9; p<0,0001).

**Tabla 1.** Estudio 165-302. (Análisis principal, población mITT). En pacientes con PKU, cambio en la media de mínimos cuadrados (LS, por sus siglas en inglés) en la concentración de Phe en sangre desde el inicio del RTD hasta la semana 8.

Part 2 Randomized Study Drug Group	n	Part 2 Baseline Mean (SD)	Part 2, Week 8 Mean (SD)	Mean (SD) Change from Part 2 Baseline	LS Mean Change from Part 2 Baseline (95% CI)	Difference in LS Means (95% CI)	P-value *
Pooled Active	58	503.9 (520.28)	559.2 (569.47)	18.6 (279.43)	26.50 (-68.26 to 121.26)	-923.25 (-1135.04 to -711.46)	<0.0001
20 mg/day							
Placebo	14	504.62	372.64	996.4 (555.00)	949.75 (760.38 to 1139.11)		
Pooled Active	58	503.9 (520.28)	559.2 (569.47)	18.6 (279.43)	26.50 (-68.26 to 121.26)		
40 mg/day							
Placebo	14	363.68	343.32	599.0 (507.40)	664.77 (465.45 to 864.10)	-638.27 (-858.97 to -417.57)	<0.0001

CI, confidence interval; LS, least squares (mean); mITT, modified Intent-to-Treat (Population); SD, standard deviation.

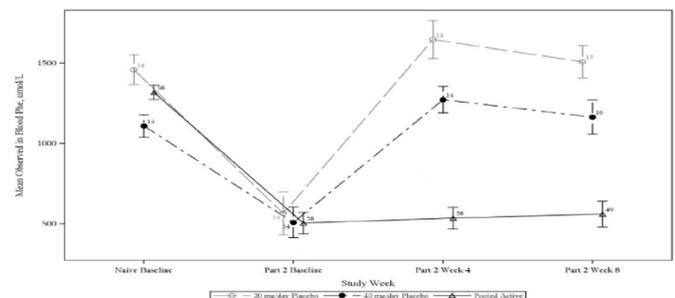
The mITT Population consisted of all subjects who reached the randomized dose of 20 mg/day or 40 mg/day and were randomized into Part 2 with a mean blood phenylalanine reduction of  $\geq 20\%$  (using the last two consecutive blood phenylalanine assessments of Part 1) from the baseline of 165-301 (or the Phase 2 study in which they initiated pegvaliasa).

Baseline blood phenylalanine concentration was defined as the last blood phenylalanine measurement collected in 165-302 on or prior to dosing on Day 1 of Part 2. All Part 2 Week 8 (Day 56) assessments related to the primary endpoint were performed on or within one week prior to the target day, otherwise it was considered as a missing value for the analyses of the primary endpoint and the appropriated missing value imputation method(s) were applied.

\* Based on the mixed model repeated measures (MMRM) method, with study drug (pegvaliasa, placebo), visit, and study drug-by-visit interaction as factors adjusting for baseline blood phenylalanine concentration.

La figura 3 muestra gráficamente la diferencia entre las dosis de 20 mg/día y 40 mg/día de placebo y ambas dosis de pegvaliasa (dadas de forma agrupada) en la reducción en los niveles de Phe en sangre desde el inicio del estudio 165-301 (cuando los pacientes estaban sin tratamiento) hasta la parte 2 de este estudio 165-302.

**Figura 3.** Reducción media de los niveles de Phe en sangre desde el inicio del estudio 165-301 (pacientes sin tratamiento) hasta la parte 2 del estudio 165-302 (población mITT)



Para las variables secundarias de evaluación de los síntomas de falta de atención y del estado de ánimo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes asignados a placebo y los pacientes asignados a pegvaliasa durante este periodo de 8 semanas (tabla 2).

**Tabla 2.** Estudio 165-302. Resultados de las variables secundarias (síntomas de falta de atención y de estado de ánimo). Población mITT.

Neurocognitive/Neuropsychiatric Symptom Scale	n <sup>a</sup>	Part 2 Baseline Mean (SD)	Part 2, Week 8 Mean (SD)	Mean (SD) Change from Part 2 Baseline	Change from Part 2 Baseline (95% CI)	Difference in LS Means (95% CI) <sup>b</sup>
<b>ADHD RS-IV Inattention Subscale score (subjects with a 165-301 baseline score of &lt;20, Part 2)</b>						
Pooled Active	26	7.5 (3.29)	9.9 (4.97)	2.5 (4.69)	3.05 (1.10, 5.00)	
20 mg/day Placebo	5	8.0 (3.94)	7.8 (3.69)	-0.5 (2.52)	-1.82 (-6.07 to 2.83)	4.67 (-0.19 to 9.53)
Pooled Active	26	7.5 (3.29)	9.9 (4.97)	2.5 (4.69)	3.05 (1.10, 5.00)	
40 mg/day Placebo	6	4.7 (4.50)	5.5 (2.65)	-1.0 (3.56)	0.28 (-4.05 to 4.61)	2.77 (-1.99 to 7.52)
<b>ADHD RS-IV Inattention Subscale score, Part 2</b>						
Pooled Active	58	5.9 (3.54)	6.8 (5.98)	0.8 (4.62)	1.24 (0.03, 2.45)	0.50 (-2.07, 3.06)
20 mg/day Placebo	14	5.0 (4.26)	6.0 (4.58)	1.2 (3.00)	0.74 (-1.52, 3.01)	
Pooled Active	58	5.9 (3.54)	6.8 (5.98)	0.8 (4.62)	1.24 (0.03, 2.45)	1.64 (-1.16, 4.45)
40 mg/day Placebo	14	2.9 (3.68)	3.2 (2.86)	-0.4 (3.44)	-0.40 (-2.93, 2.12)	
<b>PKU POMS Confusion Subscale score, Part 2</b>						
Pooled Active	58	2.2 (2.04)	2.4 (2.46)	0.3 (2.46)	0.59 (-0.08, 1.27)	-0.82 (-2.28, 0.63)
20 mg/day Placebo	14	2.1 (1.49)	3.3 (2.72)	1.4 (2.47)	1.42 (0.14, 2.70)	
Pooled Active	58	2.2 (2.04)	2.4 (2.46)	0.3 (2.46)	0.59 (-0.08, 1.27)	-0.00 (-1.57, 1.56)
40 mg/day Placebo	14	1.2 (1.53)	2.0 (2.00)	0.5 (2.22)	0.60 (-0.81, 2.01)	
<b>PKU POMS TMD, Part 2</b>						
Pooled Active	58	8.0 (13.24)	9.1 (14.43)	1.8 (12.01)	2.07 (-1.28, 5.42)	-3.09 (-10.31, 4.13)
20 mg/day Placebo	14	8.6 (10.84)	12.4 (11.32)	4.3 (11.96)	5.16 (-1.24, 11.56)	
Pooled Active	58	8.0 (13.24)	9.1 (14.43)	1.8 (12.01)	2.07 (-1.28, 5.42)	0.08 (-7.59, 7.75)

Neurocognitive/Neuropsychiatric Symptom Scale	n <sup>a</sup>	Part 2 Baseline Mean (SD)	Part 2, Week 8 Mean (SD)	Mean (SD) Change from Part 2 Baseline	Change from Part 2 Baseline (95% CI)	Difference in LS Means (95% CI) <sup>b</sup>
40 mg/day Placebo	14	5.0 (8.56)	6.8 (12.97)	0.0 (14.08)	2.00 (-4.90, 8.89)	
<b>POMS TMD (Self-Rated), Part 2</b>						
Pooled Active	58	21.6 (33.89)	22.9 (31.80)	4.0 (28.44)	4.15 (-3.06, 11.37)	-3.05 (-18.55, 12.45)
20 mg/day Placebo	14	20.1 (26.58)	25.5 (26.21)	6.2 (25.77)	7.20 (-6.51, 20.92)	
Pooled Active	58	21.6 (33.89)	22.9 (31.80)	4.0 (28.44)	4.15 (-3.06, 11.37)	3.97 (-12.58, 20.52)
40 mg/day Placebo	14	15.4 (20.12)	15.2 (23.63)	-1.1 (26.28)	0.19 (-14.70, 15.07)	

ADHD RS-IV, Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale (Investigator-Rated); CI, confidence interval; ITT Intent-to-Treat Population; LS, least squares (mean); mITT, Modified ITT Population; POMS, Profile of Mood States TMD, Total Mood Disturbance (POMS).

Possible scores for the ADHD RS-IV Inattention and Hyperactivity/Impulsivity Subscales range from 0 to 27, with higher scores indicative of more severe symptoms. Possible scores for the POMS TMD range from -32 to 200, scores for the PKU POMS TMD range from -12 to 58, and scores for the PKU POMS Confusion Subscale range from 0 to 11, with higher scores indicative of more severe symptoms.

All Part 2 Week 8 (Day 56) assessments related to the secondary endpoints were performed one or within one week prior to the target day, otherwise they were considered missing values for the analyses of the secondary endpoints at the appropriated missing value imputation method(s) were applied.

<sup>a</sup> Some subjects did not have Part 2 neurocognitive and neuropsychiatric assessments data collected (Section 8.2. TI ADHD RS-IV Inattention Subscale, PKU POMS, and POMS tools were not performed in 165-301 until a protocol amendment; only subjects who had baseline assessments were included. Subjects who were included in the mITT Population from a Phase 2 study were not included because neurocognitive and neuropsychiatric tools were not administered in the Phase 2 studies.

<sup>b</sup> Negative values indicate a decline in symptom score (towards improvement); positive values indicate an increase symptom score (towards decline).

En relación a la ingesta proteica, los pacientes mantuvieron un nivel de ingesta constante durante el estudio para que los cambios en los niveles de Phe sanguíneos pudieran atribuirse al fármaco en lugar de a cambios en la dieta.

**Parte 3: Evaluación PK/PD (abierto, 6 semanas)**

Se incluyeron 89 pacientes con un doble objetivo: evaluar la PK/PD tras dosis múltiples de pegvaliasa, y comparar la PK entre dos presentaciones de pegvaliasa: jeringa precargada (presentación autorizada) o vial y jeringa.

**Parte 4: Periodo de extensión a largo plazo (abierto, hasta 212 semanas)**

Periodo de extensión abierto a largo plazo, que continúa en marcha, en el que se evaluaron los niveles de Phe en sangre (variable secundaria) y la puntuación de síntomas neurocognitivos y neuropsiquiátricos (variables terciarias) en 190 de los 261 pacientes que habían recibido tratamiento con pegvaliasa (51 pacientes del estudio 165-301, 57 pacientes de la parte 1 y 82 pacientes de la parte 3 del estudio 165-302). Los pacientes podían haber participado en la parte 2 del estudio 165-302 (población RDT), o no haber participado (población no-RDT, por no haber conseguido el objetivo de reducción de Phe ≥20%).

Los pacientes continuaron el tratamiento con pegvaliasa durante el periodo de extensión abierto a largo plazo y el médico realizó un ajuste de dosis (5, 10, 20, 40 y 60 mg/día) para lograr una reducción aún mayor del nivel de Phe en sangre y mantener los niveles antes alcanzados.

De forma secundaria se evaluó el porcentaje de pacientes respondedores (nivel de Phe ≤600 µmol/l) y el cambio desde el inicio de la parte 2 a la semana 41 (semana en la que se realizó el corte de datos). El porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de Phe ≤600 µmol/l, en los grupos de tratamiento que recibían dosis <20 mg/día, 20-<40 mg/día, 40-<60 mg/día y ≥60 mg/día, fue respectivamente del 88,2%, 84,0%, 64,2% y 42,4%; y la reducción media en los niveles de Phe desde el inicio de la parte 4 hasta la semana 41 fue de -1.015,1, -1.033,1, -733,7 y -597,4 µmol/l.

Los síntomas neurocognitivos y neuropsiquiátricos fueron variables terciarias. La mediana de cambio en la puntuación correspondiente a la subescala de falta de atención de la escala TDAH desde el inicio de esta parte 4 a la semana 41, fue para los diferentes grupos: -5,0 para dosis <20 mg/día (n=42), -3,0 para las dosis 20-<40 mg/día (n=130), -4,0 para las dosis de 40-<60 mg/día (n=185) y -5,0 para la dosis ≥60 mg/día (n=69). Análisis adicionales confirmaron que, bajo un tratamiento continuado, la puntuación de la escala de falta de atención TDAH, PKU-POMS y TMD, excedieron la mínima diferencia clínica importante. Se observó una mayor reducción en las puntuaciones de estas escalas para los pacientes con una puntuación inicial en la subescala TDAH > 9.

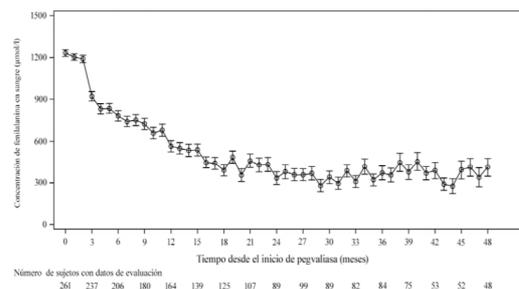
Previo al tratamiento con pegvaliasa, la ingesta proteica media (±DE) procedente de alimentos intactos para todos los pacientes reclutados era de 38,4 g (±27,96). Se observaron algunos aumentos en esta ingesta durante la parte 4 del estudio debido a la reducción de los niveles de Phe.

**Resultados globales de los estudios 165- 301 y 165-302**

Los niveles medios de Phe en sangre se redujeron de 1.233 µmol/l al inicio a 565 µmol/l en el mes 12 (n = 164) y 345 µmol/l en el mes 24 (n = 90). Estas reducciones en los niveles medios de Phe en sangre se mantuvieron hasta el mes 36 (341 µmol/l; n = 48). El cambio en la mediana respecto de los valores iniciales fue de -634 µmol/l en el mes 12, -965 µmol/l en el mes 24 y -913 µmol/l en el mes 36 (ver tabla 3 y figura 4).

Por otra parte, se observaron mejorías en los resultados de falta de atención, estado de ánimo y normalización de la dieta en los meses 12, 18, 24 y 36 con respecto a los valores basales de estos pacientes.

**Figura 4.** Concentración de fenilalanina media (SE) a lo largo del tiempo



Se definió una población I/T/M (inducción/titulación/mantenimiento, n=285) para permitir análisis agrupados de datos clínicos en todo el programa de desarrollo del fármaco. La población I/T/M incluye datos de pacientes originarios de los estudios 165-205 y 165-301, y datos de los estudios de extensión a los que se transfirieron (PAL-003 y 165-302). Además, para conocer la eficacia de pegvaliasa en pacientes que no respondían a sapropterina (1) y justificar la indicación solicitada, se realizó un análisis de subgrupos post-hoc de la población I/T/M (inducción/titulación/mantenimiento), sin potencia estadística suficiente para mostrar un efecto en pacientes respondedores y no respondedores a sapropterina (1). Se consideraba que el paciente era no respondedor a sapropterina si la reducción de los niveles de Phe en sangre no era  $\geq 30\%$  desde el basal, tras 1 mes de tratamiento con 20 mg/kg/día de sapropterina. Al inicio del estudio, la media  $\pm$  DE de Phe en sangre en el subgrupo de no respondedores (n=144) fue de 1278,1  $\pm$  377,20  $\mu\text{mol/l}$ . El 62,4% y 79,3% de los pacientes no respondedores a sapropterina consiguieron un control adecuado de las concentraciones sanguíneas de Phe ( $< 600 \mu\text{mol/l}$ ) después de 12 y 24 meses respectivamente de tratamiento con pegvaliasa.

En el subgrupo de pacientes respondedores a sapropterina (n=52), la media  $\pm$  DE de Phe en sangre fue de 1131,1  $\pm$  363,67  $\mu\text{mol/l}$ . Respectivamente, el 41,2% y 85,7% de estos pacientes después de 12 y 24 meses de tratamiento con pegvaliasa consiguieron un control adecuado de las concentraciones sanguíneas de Phe ( $< 600 \mu\text{mol/l}$ ).

**Tabla 3. Resultados de eficacia en el mes 12, mes 18, mes 24 y mes 36 en pacientes tratados con pegvaliasa**

	Inicio	Mes 12	Mes 18	Mes 24	Mes 36
<b>Fenilalanina en sangre<sup>1</sup></b>					
N	261	164 <sup>2</sup>	125 <sup>2</sup>	90 <sup>2</sup>	48 <sup>2</sup>
Fenilalanina en sangre media (SD) (micromol/l)	1.233 (386)	565 (531)	390 (469)	345 (453)	341 (465)
Cambio desde el inicio (micromol/l)	–				
Media (SD)		–662 (588)	–883 (565)	–873 (566)	–956 (536)
Mediana		–634	–920	–965	–913
<b>Subescala de falta de atención de la escala TDAH<sup>3</sup> (calificada por el investigador)</b>					
N	253	178	175	167	97
Puntuación de falta de atención media (SD)	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,2 (4,6)	3,7 (5)
Cambio desde el inicio en la puntuación de falta de atención (n) <sup>4</sup>	–	n = 172	n = 168	n = 160	n = 92
Media (SD)		–4,7 (5,6)	–5,3 (5,9)	–5,9 (6,1)	–6,7 (6,4)
Mediana		–4	–5	–5	–5,5
<b>Subescala de falta de atención de la escala TDAH<sup>3</sup> (calificada por el investigador) con puntuación inicial &gt; 9</b>					
N	116	80	78	76	45
Puntuación de falta de atención media (SD)	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	5,1 (5,6)
Cambio desde el inicio en la puntuación de falta de atención (n) <sup>4</sup>	–	n = 80	n = 78	n = 76	n = 45
Media (SD)		–7,8 (5,5)	–8,9 (5,8)	–9,6 (5,9)	–10,6 (6,4)
Mediana		–7	–9	–10	–12
<b>Subescala de confusión de la herramienta PKU-POMS<sup>3</sup> (autocalificada)</b>					
N	170	181	178	169	100
Puntuación de confusión media (SD)	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,8 (2,1)
Cambio desde el inicio en la puntuación de confusión (n) <sup>4</sup>	–	n = 130	n = 123	n = 117	n = 51
Media (SD)		–1,6 (2,5)	–2 (2,8)	–2,2 (2,7)	–2,2 (3,1)
Mediana		–1	–2	–2	–2
<b>Ingesta de proteínas de alimentos no médicos (g)</b>					
N	250	160	111	84	46
Media (SD)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	54 (27)	72 (27)
Cambio desde el inicio en la ingesta de proteínas (n) <sup>4</sup>	–	n = 154	n = 106	n = 81	n = 44
Media (SD)		9 (25)	12 (25)	16 (28)	27 (34)
Mediana		4	9	14	25

<sup>1</sup> Los valores de fenilalanina posiniciales se asignaron a la visita mensual más cercana (es decir, dentro de un margen de 1 mes).

<sup>2</sup> Refleja el número de pacientes que alcanzaron el punto temporal (mes 12/mes 18/mes 24/mes 36) de tratamiento para la fecha de corte de datos y que tenían una evaluación de fenilalanina programada para ese momento.

<sup>3</sup> Los valores posiniciales de falta de atención según la escala TDAH y de confusión según la herramienta PKU-POMS se asignaron a la visita de 3 meses más cercana (es decir, dentro de un margen de 3 meses).

<sup>4</sup> El cambio desde el inicio se basó en sujetos con mediciones disponibles en ambos puntos temporales. Al inicio del estudio, la puntuación de falta de atención según la escala TDAH y la puntuación de confusión según la herramienta POMS no se calculó para todos los sujetos.

## Estudios de soporte

### Estudio PAL-003

Estudio de extensión a largo plazo, que continúa en marcha, de 80 pacientes provenientes de estudios fase II. Es un estudio abierto, de búsqueda de dosis para evaluar la seguridad, eficacia y tolerabilidad de múltiples dosis subcutáneas de pegvaliasa en pacientes con PKU. La duración será de hasta 354 semanas.

El 44% de los pacientes (35/80) presentaban al inicio de los estudios fase II niveles de Phe  $\leq 600 \mu\text{mol/l}$ , y tras el tratamiento continuado con pegvaliasa en este estudio PAL-003 24 pacientes adicionales lograron niveles de Phe  $\leq 600 \mu\text{mol/l}$ .

### Estudio 165-303

Subestudio del estudio 165-302 que incluyó 9 pacientes de la parte 2 del estudio 165-302 (6 del brazo activo y 3 del grupo placebo) e investiga la función neurocognitiva y neuropsiquiátrica en pacientes de 18 a 70 años de edad a través del cuestionario CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*). La duración del estudio fue de 63 semanas y se planeó incluir un total de 100 pacientes. Sin embargo, dado el limitado número

de pacientes incluidos, no pueden extraerse conclusiones fiables de este estudio.

### Seguridad

El conjunto de datos (n=285) de la fase de inducción/ajuste de dosis/mantenimiento (I/T/M; estudios 165-205 y 165-301) se considera clínicamente relevante para evaluar la seguridad de pegvaliasa. En general, la incidencia de efectos adversos (EA) disminuyó con la duración del tratamiento. Los EA fueron mayores en las dos primeras fases, siendo la hipofenilalaninemia el único EA que tuvo alta incidencia durante la fase de mantenimiento. La mayoría de los efectos se produjeron durante el primer año y fueron independientes de la dosis.

En todos los pacientes (n=285) se notificó al menos un evento adverso durante el estudio.

En la población I/T/M, el 73,3% (209/285) estuvo expuesto a pegvaliasa al menos durante 1 año, el 63,5% (181/285) durante al menos 2 años, el 40,7% (116/285) durante al menos 3 años, y el 18,9% (54/285) estuvo expuesto al menos durante 4 años.

Los EA más frecuentes fueron eventos relacionados con hipersensibilidad que ocurrieron en casi todos los pacientes (93,7%). De éstas, las más frecuentes (>20% de los pacientes) en la población I/T/M fueron reacciones en la zona de inyección (93,3%), artralgia (84,6%), reacciones de hipersensibilidad (74,7%), dolor de cabeza (54,7%), erupción (38,9%), náuseas (35,1%), prurito (31,9%), dolor abdominal (31,2%), urticaria (30,5%), vómitos (30,2%) y tos (29,1%). La mayoría fueron leves (grado 1: 18,2%) o moderadas (grado 2: 62,5%).

Se notificaron casos de enfermedad del suero en 7/285 pacientes (2%). 3 de los 7 sujetos presentaron enfermedad del suero grave (1%); lo que resultó en el abandono del tratamiento (2 pacientes) o en la interrupción del tratamiento (1 paciente). Cinco de los siete pacientes que presentaron enfermedad del suero continuaron el tratamiento sin recurrencias, y la enfermedad se trató con la interrupción del fármaco, reducción de dosis o con medicamentos concomitantes. Todas las reacciones de enfermedad del suero se resolvieron sin secuelas.

16 de 285 pacientes (6%) presentaron 25 casos de reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda de cualquier gravedad. Éstas se trataron mediante la administración de adrenalina (44%; 11/25 episodios), corticosteroides (56%; 14/25 episodios), antihistamínicos (56%; 14/25 episodios) u oxígeno (8%; 2/25 episodios). Cuatro de 16 pacientes (1%; 4/285) presentaron un total de 5 episodios de reacción de hipersensibilidad sistémica aguda que se consideraron graves debido a la presencia de: cianosis o saturación de oxígeno inferior o igual al 92% (presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg en adultos) o síncope. El mecanismo subyacente de las reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda observadas en los ensayos clínicos fue hipersensibilidad de tipo III no mediada por IgE (mediada por inmunocomplejos). Debido a la posibilidad de que el paciente desarrolle una reacción de hipersensibilidad sistémica aguda, es necesario administrar medicación previa antes de cada dosis durante las fases de inducción y ajuste

de dosis. Se debe indicar a los pacientes la medicación previa con un antagonista del receptor H1, un antagonista del receptor H2 y un antipirético. Durante la fase de mantenimiento, se puede reconsiderar si es necesaria la medicación previa para las inyecciones posteriores en función de la tolerabilidad del paciente a pegvaliasa.

21 de 285 pacientes (7%) presentaron 37 episodios leves-moderados de angioedema (los síntomas incluyen uno o varios de los siguientes: edema faríngeo, lengua hinchada, hinchazón labial, hinchazón de la boca, edema palpebral y edema de cara), que se produjeron con independencia de las reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda. El angioedema se produjo con más frecuencia durante las fases de inducción y ajuste de dosis (el 6% de los pacientes; 27 episodios a lo largo de una duración media de tratamiento de 12 meses) y disminuyeron en la fase de mantenimiento (el 3 % de los pacientes; 10 episodios a lo largo de una duración media de tratamiento de 28 meses). El riesgo de que se produzca angioedema es 4,5 veces mayor en las fases de inducción/ajuste de dosis que en la fase de mantenimiento.

125 de 285 pacientes (44%) desarrollaron un total de 237 episodios de hipofenilalaninemia (niveles de Phe en sangre inferiores a 30  $\mu\text{mol/l}$  en dos mediciones consecutivas). La mediana fue de 161 días (rango: 35, 1.408). En el 80% de los pacientes, los niveles de Phe en sangre fueron < 5  $\mu\text{mol/l}$  (límite inferior de detección).

Todos los pacientes desarrollaron anticuerpos antifenilalanina amonio liasa (PAL), contra pegvaliasa (anti-PAL) y contra PEG (anti-PEG). En un 70-80% de los pacientes se detectaron anticuerpos neutralizantes (AcN) capaces de inhibir la actividad de la enzima PAL.

Las reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda, angioedema, enfermedad del suero, hipofenilalaninemia, artralgia ( $\geq 6$  meses) y reacciones graves en el lugar de la inyección se han incluido en el plan de gestión de riesgos (PGR).

### DISCUSIÓN

La PKU es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, no mortal, que se caracteriza por una deficiencia de la enzima PAH, la cual cataliza la conversión del aminoácido Phe a tirosina, ayudado por el coenzima BH4. El déficit de esta enzima resulta en niveles anormalmente elevados de Phe, que producen diversos efectos tóxicos en el cerebro. La concentración de Phe en sangre entre 60-120  $\mu\text{mol/l}$  se considera un valor normal. Según las guías europeas (2), en niños mayores de 12 años y adultos con PKU tratados, se recomienda mantener una concentración de Phe entre 120-600  $\mu\text{mol/l}$ . Cuando los niveles de Phe se encuentran por encima de 600  $\mu\text{mol/l}$  se debe considerar el tratamiento de la PKU (9).

En los pacientes adultos con PKU existe una elevada incidencia de trastornos neurológicos y psiquiátricos (incluyendo discapacidad intelectual, ansiedad, depresión y disfunción neurocognitiva). A pesar de que no se considera una enfermedad que ponga en peligro la vida, la discapacidad intelectual grave y las deficiencias neurológicas, así como de comportamiento, problemas

emocionales y sociales -causados por los niveles anormalmente elevados de Phe- producen una morbilidad y un impacto significativos en la calidad de vida (1).

El objetivo del manejo de la PKU es identificar los pacientes al nacimiento para controlar los niveles de Phe y así conseguir un funcionamiento neurocognitivo y psicosocial normal en la etapa adulta del tratamiento es. El nivel de Phe en sangre es el marcador subrogado que debe controlarse regularmente con el objetivo de que se mantenga dentro de un rango en función de la edad. Aunque existe evidencia de la relación entre los niveles de Phe y los síntomas neurocognitivos y neuropsiquiátricos, ésta no ha podido determinarse de forma definitiva.

El manejo actual de la PKU se basa en la restricción de proteínas en la dieta para reducir la ingesta de Phe a niveles que permitan el mantenimiento de los niveles objetivo, y la ingestión de suplementos libres de Phe para mantener las necesidades proteicas diarias. En estos pacientes, en ocasiones existe un mal cumplimiento de la dieta por la dificultad de mantener este grado de restricción en la vida diaria.

El único tratamiento farmacológico del que disponen estos pacientes es sapropterina, análogo sintético de BH<sub>4</sub>, que ha demostrado reducir los niveles plasmáticos de Phe y aumentar la tolerancia a la ingesta de este aminoácido, lo que podría permitir relajar las restricciones dietéticas; no obstante, un alto porcentaje de pacientes con PKU no van a responder al tratamiento con sapropterina, pues éste solo es eficaz en pacientes con una actividad residual de la enzima PAH.

Existe por tanto una necesidad médica no cubierta para pacientes con PKU que no tienen controlados los niveles de Phe en sangre a pesar de las restricciones dietéticas y del tratamiento con sapropterina.

Pegvaliasa se ha estudiado en dos estudios de fase III, el estudio 165-301 y el estudio 165-302, de los cuales el 165-302 se considera el estudio principal, que consta de 4 partes. La parte 1 consistió en un periodo abierto de 13 semanas para seleccionar a los pacientes que pasarían a la parte 2 por presentar respuesta al fármaco (reducción  $\geq 20\%$  en los niveles de Phe en sangre desde el periodo previo al tratamiento). Estos pacientes tenían que haber participado previamente en alguno de los estudios de fase II o en el estudio de fase III 165-301. El objetivo primario de esta parte 1 fue de seguridad.

En la parte 2 o pivotal (n=86, en pacientes que cumplieron el criterio de reducción de Phe  $\geq 20\%$ ), doble ciego de 8 semanas de duración, se realizó una retirada aleatorizada de pegvaliasa 2:1 controlada con placebo. El objetivo principal fue evaluar el efecto de pegvaliasa en los niveles de Phe en sangre en pacientes previamente expuestos en la parte 1 comparado con aquellos que cambiaron a placebo. El análisis conjunto de ambas dosis de pegvaliasa mostró una reducción estadísticamente significativa de -923,25 (IC 95% -1.135,04; -711,46;  $p < 0,0001$ ) y -638,27 (IC95% -858,97; -417,57;  $p < 0,0001$ ), para la dosis de 20mg/día y 40/día de placebo, respectivamente. Un análisis de sensibilidad realizado para cada una de las dosis de sapropterina muestra resultados consistentes. Los datos mostraron que los pacientes a los que se les suspendió el

tratamiento con pegvaliasa aumentaron sus niveles sanguíneos de Phe.

En la parte 3, de 6 semanas, se evaluaron parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Cuando el tratamiento con pegvaliasa se reintrodujo (parte 3) los niveles de Phe volvieron a descender con el tratamiento continuado hasta la semana 41 del periodo de extensión abierto (parte 4).

Por último, la parte 4 se trata de un periodo de extensión abierto de hasta 212 semanas en pacientes de las partes 1 a 3 del estudio 165-302 y pacientes del estudio 165-301 que no llegaron a entrar en la parte 1 del estudio 165-302. Este estudio, aún en marcha, que incluyó una optimización de dosis (5, 10, 20, 40 y 60 mg/día) en caso de que con las dosis aleatorizadas de 20 mg/día y 40 mg/día no se alcanzaran reducciones de Phe  $\geq 20\%$ , aporta datos de eficacia a largo plazo. Tras el tratamiento continuado, la mayoría de los pacientes alcanzaron los niveles objetivo de Phe en la semana 41 (parte 4 del estudio 165-302).

Los resultados anteriores demuestran el efecto farmacodinámico de pegvaliasa.

Sin embargo, esta mejora a nivel bioquímico no se traduce por el momento en una mejora a nivel funcional, más relevante para el paciente, pues en la parte 2 del estudio 165-302 no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de los síntomas neurocognitivos y neuropsiquiátricos, evaluadas como variables secundarias. Aunque los datos del tratamiento continuado durante el periodo de extensión (parte 4) abierto sugieren una mejoría de estos síntomas neurocognitivos y neuropsiquiátricos, los datos deben interpretarse con precaución pues se evaluaron como variable terciaria, y además, el hecho de que sea un diseño abierto limita la robustez de las conclusiones. Además, habrá que esperar a los resultados finales de este periodo de extensión, pues los datos evaluados corresponden a un seguimiento de 41 semanas, y la duración prevista de este periodo es de 212 semanas.

El aumento en la ingesta de alimentos naturales y de Phe solo se observó en pacientes que continúan en tratamiento en el periodo de extensión, por lo que los datos deben interpretarse con cautela.

En el estudio 165-302 los pacientes recibieron 20 mg/día o 40 mg/día de pegvaliasa, y la dosis solo se optimizó en el periodo de extensión abierto (podían disminuir o aumentar la dosis hasta 5 mg o 60 mg para alcanzar los niveles objetivo de Phe). En práctica clínica se anticipa que se optimice la dosis de pegvaliasa para lograr unos niveles de Phe en sangre entre 120 y  $\leq 600$   $\mu\text{mol/l}$ , teniendo en cuenta la tolerabilidad del paciente.

En los resultados globales de los estudios 165-301 y 165-302 (tabla 3), se observan pérdidas de pacientes (n=261 pacientes al inicio, n=164, 125, 90 y 48 a los meses 12, 18, 24 y 36, respectivamente), debido a que el número de pacientes que se refleja corresponde a aquellos que alcanzaron el punto temporal de tratamiento para la fecha de corte de datos y que tenían una evaluación de Phe programada para ese momento.

Cabe destacar que los pacientes procedentes de la parte 2 o pivotal del estudio 165-302, habían sido seleccionados previamente por su respuesta a pegvaliasa (cumplían con el criterio de reducción de Phe  $\geq 20\%$  tras el tratamiento con pegvaliasa). No obstante, en la parte 4 del mismo estudio, de extensión abierta (aún en marcha), y que aporta datos de eficacia a largo plazo, se incluyeron tanto pacientes que cumplían este criterio de respuesta como los que no lo cumplieron.

En cuanto al perfil de seguridad de pegvaliasa, parece manejable. El 100% de los pacientes I/T/M presentaron algún efecto adverso durante el tratamiento. La mayoría de las reacciones se produjeron durante el primer año y fueron independientes de la dosis. Entre los más relevantes se incluyen las reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda que ocurrieron en 16/285 pacientes y se consideraron graves en 4 de ellos debido a la presencia de: cianosis o saturación de oxígeno inferior o igual al 92% o síncope. Por ello, se requiere administrar medicación previa durante las fases de inducción y ajuste de dosis y prescribir un dispositivo de inyección de adrenalina a los pacientes que reciban pegvaliasa e indicarles que lo lleven consigo en todo momento durante el tratamiento con este medicamento. También hubo 125 pacientes que desarrollaron 237 episodios de hipofenilalaninemia.

Todos los pacientes desarrollaron anti-PAL (anticuerpos anti, fenilalanina amonio-liasa) y anti-PEG (anticuerpos que se unen al segmento PEG de la pegvaliasa). En un 70-80% de los pacientes se detectaron anticuerpos neutralizantes (AcN) capaces de inhibir la actividad de la enzima PAL. Los pacientes con títulos de anticuerpos más elevados necesitaron dosis más altas para superar el aclaramiento y lograr una reducción de Phe. No obstante, debido a la variabilidad sustancial en los títulos de anticuerpos entre pacientes, ningún título de anticuerpos específicos fue predictivo de la dosis de pegvaliasa requerida para lograr la reducción de la Phe en sangre o el desarrollo de hipofenilalaninemia.

El perfil de seguridad a largo plazo (estudio PAL-003) parece consistente con el previamente observado en el ensayo pivotal, teniendo en cuenta las limitaciones que supone una muestra de sólo 80 pacientes (10).

No obstante, si bien los datos disponibles hasta ahora son limitados habría que tener en cuenta que se trata de una enfermedad rara lo que dificulta un mayor reclutamiento durante el desarrollo clínico.

Las reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda, angioedema, enfermedad del suero, hipofenilalaninemia, artralgia ( $\geq 6$  meses) y reacciones graves en el lugar de la inyección se han incluido en el PGR.

Para conocer la eficacia de pegvaliasa en pacientes no respondedores a sapropterina (1), se realizó un análisis de subgrupos post-hoc de la población I/T/M. Es importante señalar que el estudio no tiene la potencia estadística suficiente para demostrar un efecto en pacientes respondedores o no respondedores a sapropterina.

De los 224 sujetos de este análisis post-hoc, 196 (87,5%) habían recibido sapropterina en los 6 meses posteriores al screening, y de éstos, 144/196 (73,5%) fueron

considerados por el investigador como no respondedores a sapropterina (la falta de respuesta se definió como una disminución no clínicamente significativa en los niveles de Phe, según el investigador).

Al inicio del estudio, la media  $\pm$  DE de Phe en sangre en el subgrupo de no respondedores (n=144) fue de  $1278,1 \pm 377,20$   $\mu\text{mol/l}$ . El 62,4% y 79,3% de los pacientes no respondedores a sapropterina consiguieron un control adecuado de las concentraciones sanguíneas de Phe ( $< 600$   $\mu\text{mol/l}$ ) después de 12 y 24 meses respectivamente de tratamiento con pegvaliasa.

En el subgrupo de pacientes respondedores a sapropterina (n=52), la media  $\pm$  DE de Phe en sangre fue de  $1131,1 \pm 363,67$   $\mu\text{mol/l}$ . Respectivamente, el 41,2% y 85,7% de estos pacientes después de 12 y 24 meses de tratamiento con pegvaliasa consiguieron un control adecuado de las concentraciones sanguíneas de Phe ( $< 600$   $\mu\text{mol/l}$ ).

No se observaron diferencias en eficacia ni en seguridad en los 12 pacientes pediátricos (16 a  $< 18$  años) respecto a los pacientes adultos.

Actualmente está autorizado el medicamento sapropterina (BH4 sintética) para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia en pacientes de todas las edades con PKU que responden a BH4. También está indicado en pacientes con hiperfenilalaninemia en pacientes con deficiencia de BH4 para restituir los niveles deficitarios, reestableciendo la actividad de la enzima PAH. El programa de desarrollo clínico incluyó 2 ensayos fase III aleatorizados y controlados con placebo en pacientes con PKU. Los resultados de estos ensayos demostraron la eficacia de sapropterina para reducir los niveles plasmáticos de Phe y aumentar la tolerancia a la ingesta de Phe. En 88 pacientes con un control insuficiente de la PKU y con niveles plasmáticos de Phe elevados en el periodo de selección, la administración de 10 mg/kg/día de sapropterina redujo significativamente los niveles plasmáticos de Phe en comparación con el placebo. Los niveles plasmáticos basales de Phe en el grupo tratado con sapropterina y en el que recibió placebo era similar, con una media  $\pm$  DE de niveles plasmáticos basales de Phe de  $843 \pm 300$   $\mu\text{mol/l}$  y  $888 \pm 323$   $\mu\text{mol/l}$ , respectivamente. La media  $\pm$  DE de la disminución de los niveles plasmáticos de Phe respecto al valor basal al final del periodo de 6 semanas del estudio fue de  $236 \pm 257$   $\mu\text{mol/l}$  para el grupo tratado con sapropterina (n = 41) frente a un aumento observado en el grupo que recibió placebo de  $2,9 \pm 240$   $\mu\text{mol/l}$  (n = 47) ( $p < 0,001$ ). En los pacientes con unos niveles plasmáticos basales de Phe  $\geq 600$   $\mu\text{mol/l}$ , el 41,9 % (13/31) de los tratados con sapropterina y el 13,2 % (5/38) de los tratados con placebo, presentaron niveles plasmáticos de Phe  $< 600$   $\mu\text{mol/l}$  al final del periodo de 6 semanas del estudio ( $p = 0,012$ ). Tras 3 semanas, los sujetos de ambos grupos, sapropterina y placebo, mantuvieron sus dietas restrictivas en Phe y la ingesta de Phe se aumentó o redujo utilizando suplementos de Phe estandarizados con el fin de mantener los niveles plasmáticos de Phe  $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ . Se observó una diferencia significativa en la tolerancia a la ingesta de Phe en el grupo tratado con sapropterina con respecto al que recibió placebo. La media  $\pm$  DE del aumento de la tolerancia a la ingesta de Phe fue de  $17,5 \pm 13,3$  mg/kg/día en el grupo tratado con 20

mg/kg/día de sapropterina en comparación con  $3,3 \pm 5,3$  mg/kg/día en el grupo que recibió placebo ( $p = 0,006$ ). En el grupo tratado con sapropterina, la media  $\pm$  DE de la tolerancia total a la ingesta de Phe fue de  $38,4 \pm 21,6$  mg/kg/día durante el tratamiento con 20 mg/kg/día de sapropterina en comparación con  $15,7 \pm 7,2$  mg/kg/día antes del tratamiento.

Los resultados positivos en variables bioquímicas (reducción de Phe en sangre) del estudio de sapropterina, al igual que en pegvaliasa, tampoco se han traducido en una mejora clínica. Sin embargo, la variable de reducción de Phe en sangre ha sido aceptada por la EMA por tratarse del mejor marcador subrogado.

Existe una directriz europea de consenso para el tratamiento de la PKU (2), que establece que el tratamiento dietético es la base del manejo de la enfermedad. Este tratamiento dietético consta de 3 partes: restricción de proteínas naturales, suplementes de aminoácidos libres de Phe y bajo contenido de proteínas en la dieta. A pesar de este tratamiento dietético, la mayoría de pacientes no logran alcanzar niveles adecuados de Phe. Sapropterina, análogo sintético de BH<sub>4</sub>, ha demostrado reducir los niveles plasmáticos de Phe y aumentar la tolerancia a la ingesta de este aminoácido en determinados pacientes. Los pacientes que tienen mayor probabilidad de obtener respuesta con sapropterina son aquellos con alta actividad residual de la enzima PAH. Además, una minoría de pacientes con PKU clásica también podrían beneficiarse del tratamiento.

Sin embargo, un alto porcentaje de pacientes con PKU no van a responder al tratamiento con sapropterina. En este escenario, pegvaliasa, como valor añadido, ha mostrado eficacia en la reducción de niveles plasmáticos de Phe en pacientes no respondedores a sapropterina (resultados de un análisis *posthoc*), por lo que es una opción de tratamiento en una población de pacientes con una necesidad médica no cubierta, que no mantienen sus niveles de Phe controlados a pesar de la dieta y de las opciones de tratamiento disponibles.

## CONCLUSIÓN

Pegvaliasa, en la parte 2 o pivotal del estudio 165-302 controlado con placebo, en un contexto de ingesta proteica controlada, en pacientes seleccionados que cumplieran previamente el criterio de respuesta a pegvaliasa (reducción de Phe  $\geq 20\%$ ), ha mostrado una reducción estadísticamente significativa de los niveles de Phe en sangre:  $-973,0$  (IC 95%  $-1.204,2$ ,  $-741,9$ ;  $p < 0,0001$ ) y  $-588,5$  (IC95%  $-830,1$ ,  $-346,9$ ;  $p < 0,0001$ ) para la dosis de 20 mg/día y 40 mg/día respectivamente.

El estudio 165-302 ha mostrado el efecto farmacodinámico de pegvaliasa, pues la mayoría de los pacientes con tratamiento mantenido alcanzaron niveles de Phe en sangre  $\leq 600$   $\mu\text{mol/l}$ . Este efecto parece que se mantiene tras 41 semanas de tratamiento en el estudio a largo plazo, que continúa en marcha, que también incluye pacientes independientemente de que cumplieran el criterio de respuesta.

Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para las puntuaciones de los síntomas neurocognitivos y neuropsiquiátricos. Aunque los datos del tratamiento continuado durante el periodo de extensión (parte 4) abierto sugieren una mejoría de estos síntomas neurocognitivos y neuropsiquiátricos, los datos deben interpretarse con precaución pues se evaluaron como variable terciaria y proceden de un diseño abierto, lo que limita la robustez de las conclusiones.

De forma exploratoria, los pacientes fueron capaces de aumentar su ingesta de proteínas de alimentos intactos, así como de aumentar la ingesta de Phe.

El análisis *post-hoc* que investigó la indicación aprobada de pegvaliasa, mostró que los pacientes no respondedores a sapropterina, lograron una respuesta en términos de reducción de los niveles de Phe en sangre.

El perfil de seguridad de pegvaliasa parece manejable. Cabe destacar las reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda, agioedema, enfermedad del suero, hipofenilalaninemia, artralgia ( $\geq 6$  meses) y reacciones graves en el lugar de la inyección; incluidas todas en el PGR. Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad potencialmente graves, se debe prescribir un dispositivo de inyección de adrenalina a los pacientes que reciban pegvaliasa. En un 70-80% de los pacientes se detectaron AcN cuyo impacto en la eficacia del tratamiento está pendiente de determinar.

Por tanto, pegvaliasa ha demostrado su efecto bioquímico en un contexto de ingesta proteica controlada, sin embargo la correlación con variables de tipo funcional no se ha establecido de forma estadísticamente significativa, por lo que la relevancia clínica es dudosa. El uso de pegvaliasa en pacientes no cumplidores con la dieta añadiría más incertidumbre sobre el beneficio terapéutico. Se postula para pacientes de 16 años o más con PKU que no tienen un control adecuado de la Phe en sangre (niveles superiores a 600  $\mu\text{mol/l}$ ) a pesar del tratamiento previo con las opciones de tratamiento disponibles.

Si un paciente no alcanza una reducción de la Phe clínicamente relevante, debe reconsiderarse la continuación del mismo. En cualquier caso, debido a la elevada incertidumbre del beneficio funcional asociado a pegvaliasa, los resultados del tratamiento se han de evaluar y registrar cuidadosamente.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para el medicamento*

**PALYNZIQ®** (pegvaliasa) en el tratamiento de pacientes de 16 años o más con fenilcetonuria (FCU) que no tienen un control adecuado de la fenilalanina en sangre (niveles de fenilalanina en sangre superiores a 600 micromol/l) a pesar del tratamiento previo con las opciones de tratamiento disponibles.

## REFERENCIAS

1. Designación de huérfano: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/palynziq-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/palynziq-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf)
2. A. M. J. van Wegberg, A. MacDonald, K. Ahring, A. Bélanger-Quintana, N. Blau, A. M. Bosch, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12: 162
3. Hydery T, Azzopardi V. A Comprehensive Review of Pegvaliase an Enzyme Substitution Therapy for the Treatment of Phenylketonuria. Drug Target Insights, volume 13:1-8. 2019.
4. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. Lancet. 2010;376(9750):1417–27.
5. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. Mol Genet Metab. 2010;101(2–3):99–109.
6. Guía metabólica: fenilcetonuria. Hospital Sant Joan de Déu. Disponible en: [https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/sites/default/files/Triptico\\_Fenilcetonuria\\_ES.pdf](https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/sites/default/files/Triptico_Fenilcetonuria_ES.pdf)
7. Ficha Técnica Kuvan (sapropterina). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kuvan-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kuvan-epar-product-information_es.pdf)
8. Ficha técnica Palynziq. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_es.pdf)
9. EPAR: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/palynziq-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/palynziq-epar-public-assessment-report_en.pdf)
10. Longo, N., Zori, R., Wasserstein, M.P. et al. Long-term safety and efficacy of pegvaliase for the treatment of phenylketonuria in adults: combined phase 2 outcomes through PAL-003 extension study. Orphanet J Rare Dis 13, 108 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0858-7>

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comité de Medicamentos de Sacyl**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo, la Federación Española de Enfermedades Raras, la Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed SNS.