

Medicinrådets vurdering vedrørende pegvaliase til behandling af patienter over 16 år med fenyلكetonuri (PKU)



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	24. marts 2021
-------------------------	----------------

Dokumentnummer	109431
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinerådets konklusion	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	6
3.1	Fenylketonuri.....	6
3.2	Pegvaliase	8
3.3	Nuværende behandling.....	8
4.	Metode.....	10
5.	Resultater	10
5.1	Klinisk spørgsmål 1	10
5.1.1	Litteratur.....	10
5.1.2	Databehandling og analyse	16
5.1.3	Evidensens kvalitet	19
5.1.4	Effektestimater og kategorier	19
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	28
6.	Andre overvejelser	29
6.1	Metode for måling af blodkoncentration af fenylalanin	29
6.2	Kostmæssige restriktioner i de pivotale studier	30
6.3	Administration af pegvaliase	30
6.4	Antistofudvikling mod pegvaliase.....	30
6.5	Muligheder for normalisering af fenylalaninniveau i blodet	30
6.6	Monitorering og seponering af pegvaliase	31
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	32
8.	Referencer	33
9.	Sammensætning af fagudvalg.....	36
10.	Versionslog	38

©Medicinerådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 24. marts 2021



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af pegvaliase sammenlignet med restriktiv diæt eller semifri diæt i kombination med LNAA ikke kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder. Rådet vurderer dog, at pegvaliase samlet set ser ud til at være et bedre behandlingsalternativ end de nuværende behandlingsmuligheder, fordi det hos nogle patienter kan sænke fenyalaninkoncentrationen i blodet til under 600 $\mu\text{mol/l}$. Det antages at bidrage positivt til patienternes livskvalitet gennem forbedrede eksekutive funktioner og færre kostrestriktioner på trods af væsentlige bivirkninger forbundet med behandling med pegvaliase.



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi, fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag. I de situationer konkluderer Medicinrådet, at samlet værdi kan ikke kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at tro, at det nye lægemiddel er dårligere end gældende standardbehandling eller ikke. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

ADHD-RS-IV: *Investigator-rated Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale*

BH4: Tetrahydrobiopterin

BRIEF-V: *Behaviour Rating Inventory of Executive Function – voksne*

CANTAB: *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*

CI: Konfidensinterval

EMA: Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency*)

EPAR: *European Public Assessment Report*

GRADE: System til at vurdere evidens (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*)

mITT: *Modified Intention To Treat*

LNAA: *Large neutral amino acids*

PAH: Fenyilalanin hydroxylase

PKU: Fenyلكetonuri

PKU-QOL: *The Phenylketonuria impact and treatment Quality Of Life Questionnaire*

POMS: *Profile of Mood States*

POMS-TMD: *Profile of Mood States - Total Mood Disturbance*

TAP: *Test of Attentional Performance*

WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*

WHOQOL-100: *The World Health Organization Quality of Life assessment-100*



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af pegvaliase til behandling af patienter over 16 år med fenyktonuri (PKU) er at vurdere den værdi, lægemidlet har, sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra BioMarin. Medicinrådet modtog ansøgningen den 11. januar 2021.

Det kliniske spørgsmål er: *Hvilken værdi har pegvaliase sammenlignet med enten en restriktiv diæt eller en semifri diæt i kombination med LNAA til behandling af PKU-patienter med ukontrollabelt niveau af fenyalanin i blodet?*

3.1 Fenyktonuri

Fenyktonuri (PKU) er en medfødt stofskiftedefekt med autosomal recessiv arvegang. PKU skyldes mangel på funktionelt fenyalanin hydroxylase (PAH), som er et leverenzym involveret i omdannelsen af aminosyren fenyalanin til tyrosin. Fenyalanin indgår i alle kostens proteiner, og ved manglende omdannelse ophobes fenyalanin i blod og væv. Fenyalanin transporteres aktivt over blodhjernebarrieren via et aminosyretransport-protein og ved forhøjet fenyalaninkoncentration i blodbanen øges transporten ind i hjernen, hvor forhøjede mængder fenyalanin har skadelig virkning. De skadelige virkninger omfatter:

- skader på de skeder, der beskytter nervebaner (myelinskader) i form af forsinket eller manglende myelinisering hos børn og tab af myelin hos voksne [1–3]
- påvirkning af neurotransmittersignaler i hjernen [4]
- påvirkning af hjernens glutaminerge system [5]
- påvirkning af proteinproduktionen i hjernen [3].

Udover den skadelige virkning af fenyalanin vil der dannes mindre tyrosin, som er et forstadie til neurotransmitterne dopamin og serotonin. Lavere niveauer af tyrosin i hjernen, hos både børn og voksne, fører blandt andet til svækket neurotransmittersignaler i hjernen, med konsekvenser på indlæring, humør og social funktionsevne.

Uden behandling fører PKU til irreversibel hjerneskade hos børn, som kan medføre underudviklet hjerne (mikrocefali), neurologiske symptomer, mental retardering og epilepsi. Børn er pga. deres umodne hjerne mere udsatte, men også voksne vil uden behandling udvikle neurologiske, psykiatriske og psykologiske symptomer [6]. PKU indgår i det neonatale screeningsprogram, og behandling kan derfor iværksættes hurtigt, inden hjerneskade opstår. Følges behandlingen, udvikler barnet sig normalt. Tidligt og kontinuerligt behandlede patienter med PKU har normal intelligenskvotient, men scoren ligger lidt lavere sammenlignet med raske søskende og forældre [7].



Behandlingen af PKU indbefatter en meget restriktiv diæt med det formål at holde fenylalanin-koncentrationen i blodet og hjernen nede. Patienten får ofte sværere ved at følge diæten med alderen. Hos voksne forventes symptomerne at være reversible, hvis diæten genoptages efter en rimelig tid. Ved forhøjede niveauer af fenylalanin vil patienterne opleve symptomer i form af neuropsykologiske komplikationer såsom hovedpine, angst, aggressivitet og depression, som indtræder hurtigt og aftager, når fenylalaninkoncentration falder igen. Endelig har flere studier beskrevet påvirkning af de eksekutive funktioner hos velbehandlede patienter med en i øvrigt normal mental udvikling [8,9]. Eksekutive funktioner indebærer f.eks. evnen til planlægning samt kontrol af adfærd og handlinger, dømmekraft, fleksibilitet i tankegang, evnen til at ændre strategier samt løbende at justere egen adfærd. Som konsekvens ses problemer med job, uddannelse, sociale relationer, søvn og en manglende evne til at interagere med samfundet [10–14]. Sværhedsgraden af symptomer korrelerer med koncentrationen af fenylalanin i blodet [7,15], men følsomheden overfor forhøjet fenylalanin varierer fra patient til patient. Følsomheden menes at falde med alderen for nogle patienter. PKU er forbundet med forringet livskvalitet [16–18], og sværhedsgraden af PKU er negativt associeret med patientens helbredsrelaterede livskvalitet [16]. Diætbehandlingen medfører, at PKU-patienter har øget risiko for nyresvigt, knogleskørhed, åreforkalkning, forhøjet blodtryk og blodprop i hjernen [19-21]. Prævalensen af PKU i Danmark er estimeret til ca. 1:10.000 [22], og der fødes årligt 6-10 børn med PKU i Danmark [23]. Alle danske patienter behandles ved Center for PKU under Rigshospitalet i København. Ifølge Den Neonatale Screenings Biobank (PKU-biobanken) er der 488 PKU-patienter i Danmark, hvoraf 357 er 16 år eller ældre. 46 af de voksne patienter er sendiagnosticeret.

PKU inddeles i fire sværhedsgrader. I Danmark baseres klassifikationen af PKU på, hvilke(n) mutationer patienterne har, idet nogle mutationer påvirker funktionen af PAH-enzymet mere end andre. Nogle patienter vil have nogen, omend betydeligt, nedsat enzymaktivitet, mens andre slet ingen enzymaktivitet har. Patienter med nogen bevaret PAH-aktivitet har mildere sygdom og lettere ved at holde fenylalaninniveauet nede. De kan også være kandidater til medicinsk behandling (se afsnittet Nuværende behandling), der øger PAH-aktiviteten. Patienterne, voksne og børn samlet, opdeles i:

- klassisk PKU (40 %)
- moderat PKU (6 %)
- mild PKU (25 %)
- mild hyperfenylalaninæmi (20 %).

Ni procent er enten uklassificerede, ikke undersøgte eller andet. Tallene inkluderer ikke sendiagnosticerede patienter. Tallene er baseret på data fra PKU-databasen.

I andre lande tager klassifikationen af PKU udgangspunkt i fenylalaninniveauet i blodplasma før påbegyndelse af diæt. Her kan klasserne defineres på følgende måde:

- klassisk PKU (> 1.200 µmol/L)
- moderat PKU (900-1.200 µmol/L)
- mild PKU (600-900 µmol/L)



- mild hyperfenylalaninæmi (< 600 µmol/L) [24].

Til sammenligning ligger koncentrationen hos baggrundsbefolkningen mellem cirka 40-60 µmol/L.

Fagudvalget vurderer, at det i praksis vil være unge og voksne patienter med moderat og klassisk PKU, der har den største risiko for ikke at kunne nedbringe deres fenylalaninkoncentration i blodet til under 600 µmol/L ved diæt eller anden behandling. Derved vil de have ukontrollerede blodniveauer af fenylalanin, som angivet i indikationen for pegvaliase.

Ved indførelsen af en ny behandlingsmulighed, der tillader en mere lempelig diæt, forventer fagudvalget, at flere patienter vil foretrække medicinsk behandling fremfor diæt alene. I alt udgør populationen af danske patienter over 16 år med moderat eller klassisk PKU 146 patienter (PKU-databasen, 2020). Hovedparten forventes af have fenylalaninniveauer over 600 µmol/L ved diæt eller anden behandling. Alle patienter monitoreres livslangt ved at indsende en selvadministreret blodprøve til det behandlende center en gang om måneden.

3.2 Pegvaliase

Pegvaliase er indiceret til behandling af patienter med PKU i alderen 16 år og ældre, som har utilstrækkelig kontrol af fenylalanin i blodet (defineret ved et fenylalaninniveau i blodet på mere end 600 µmol/L påvist i over 50 % af indsendte månedlige blodprøver over en sammenhængende periode på minimum 6 måneder [20]) på trods af forudgående anvendelse af tilgængelige behandlingsmuligheder inklusive sapropterin og restriktiv diæt.

Pegvaliase er et rekombinant enzym, som omdanner fenylalanin til ammoniak og transkanelnsyre, som udskilles i leveren. Herved sænkes patientens fenylalaninniveau i blodet uafhængigt af PAH-aktivitet, hvilket adskiller sig fra tilgængelige terapeutiske alternativer som sapropterin. Pegvaliase administreres som en subkutan injektion, og den anbefalede startdosis er 2,5 mg administreret én gang ugentligt i 4 uger. Herefter titreres gradvist på basis af tolerabiliteten overfor pegvaliase, og vedligeholdelsesdosis fastlægges efterfølgende baseret på tolerabilitet og indtaget af proteiner i kosten, sådan at der opnås et fenylalaninniveau i blodet på 120 til 600 µmol/L. Under induktionen og titreringen anvendes også præmedicinering med H1-receptorantagonist, H2-receptorantagonist og et lægemiddel mod feber på grund af potentialet for en akut systemisk overfølsomhedsreaktion.

Målet med pegvaliasebehandling er at opretholde den anbefalede fenylalaninkoncentration i blodet, mens kosten normaliseres.

3.3 Nuværende behandling

Behandlingen af PKU er livslang og består af en meget restriktiv diæt, som begrænser proteinindtaget fra naturlige kilder, hvorved indtaget af fenylalanin også begrænses. Patienter med PKU, som følger diæten, skal helt undlade kød, fisk, mejeriprodukter, brød, ris, pasta og andre kornprodukter samt proteinholdige grøntsager som nødder og bælgfrugter i kosten. Andre grøntsager og fødevarer skal vejes og indtages i begrænset mængde. Da en sådan kost vil give alt for lidt protein og mangel på vitaminer og mineraler, suppleres med et diætpræparat som



proteinerstatning og vitamin- og mineraltilskud. Diætpræparaterne indeholder alle aminosyrer på nær fenylalanin og gives i form af et pulver eller evt. senere i livet op mod 250 kapsler eller tabletter dagligt. Pulveret blandes med vand og drikkes til måltiderne. Ud over pulver og tabletter findes aminosyretilskuddet også som flydende ("*ready to drink*"), barer og andre tabletter, man ikke skal tage så mange af. Mængden af aminosyretilskud bliver ordineret ud fra vægt, alder og aktivitetsniveau.

For hovedparten af patienterne, som helt mangler PAH-aktivitet, er den restriktive diæt i kombination med proteinerstatning den eneste nuværende behandlingsmulighed og opleves af mange voksne patienter som overordnet svær at følge.

Patienter med mild PKU, som har nogen bevaret PAH-aktivitet, kan i tillæg til diætkost blive behandlet med sapropterin (Kuvan). Sapropterin, en syntetisk form af co-faktor tetrahydrobiopterin (BH4), virker ved at øge metabolismen af fenylalanin til tyrosin, idet PAH-proteinstrukturen stabiliseres, og den tilbageværende aktivitet af PAH forøges.

Behandlingsmålet, hvad end patienten behandles med sapropterin i kombination med diætkost eller blot med en diætkost, følger europæiske PKU-guidelines, hvor der anbefales livslang kontrol med patientens fenylalaninniveau for at undgå de kliniske manifestationer af sygdommen. For børn og voksne > 12 år anbefales et fenylalaninniveau i blodet på 120-600 $\mu\text{mol/L}$ [25,26]. Forholdet mellem blod- og hjerneniveauet af fenylalanin ligger omkring 4:1 til 3:1 [27-29]. Børn med PKU er generelt velbehandlede, idet forældre og andre omsorgspersoner er involveret i at sikre, at den restriktive diæt følges. For unge voksne ses, at det bliver stadig sværere at følge diæten på grund af påvirkning fra venner, de voksende krav i skolen samt at ansvaret for egen diæt i stadig større grad overlades til den unge selv. I voksenalderen ses, at mange patienter ikke når i mål i med at opnå kontrol med fenylalaninniveauet, som overstiger de anbefalede 600 $\mu\text{mol/L}$ på trods af diætrestriktioner.

Voksne patienter med PKU, der ikke formår at følge den klassiske diætbehandling eller er sendiagnosticerede og/eller hidtil ubehandlede, kan tilbydes en mere lempelig diætbehandling (semifri diæt), hvis de samtidig indtager et kosttilskud med lange neutrale aminosyrer (*large neutral amino acids*; LNAA) uden fenylalanin. Et sådant kosttilskud kan øge konkurrencen mellem fenylalanin og de øvrige LNAA'er og nedsætte transporten af fenylalanin til hjernen [3,20]. Tilskud af LNAA sænker derfor ikke fenylalanin i blodbanen, som derfor anbefales at ligge mellem 900-1500 $\mu\text{mol/L}$. Overskrides den nedre grænse på 900 $\mu\text{mol/L}$ kan proteinbehovet ikke dækkes fra kosten, medmindre man bliver suppleret med aminosyretilskud. Af de danske patienter over 16 år med moderat eller klassisk PKU får 62 % LNAA (PKU-databasen, 2020).

Semifri diæt tillader patienterne at spise frugt og grønt, ris, pasta og brød uden at veje det. Brugen af LNAA i behandlingen af PKU er hyppig i Danmark. Omend både dyrestudier [30-33] og kliniske studier [27,28,34-36] indikerer, at LNAA kan have en gavnlig effekt hos PKU-patienter, er der endnu ikke lavet et studie, der systematisk sammenligner effekten af LNAA med den klassiske diæt. Af samme grund begrænses LNAA til voksne patienter, hvis hjernen er mindre sårbar end et barns udviklende hjerne. Den kliniske erfaring i Danmark er, at voksne patienter ved at indtage LNAA-kosttilskud uden fenylalanin kan opnå en acceptabel sygdomskontrol, øget livskvalitet og en bedre adhærens til behandling [31,37]. Hvorvidt den gavnlige effekt af LNAA kan være



påvirket af øvrige omstændigheder er dog ikke belyst. Evt. skadelige effekter af det høje blodniveau af fenylalanin ved LNAA-behandling er ikke kendt.

Den overordnede behandling er rettet mod at undgå de kliniske manifestationer af sygdommen samt øge livskvaliteten hos patienter med PKU.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende pegvaliase til behandling af patienter over 16 år med fenylketonuri (PKU) beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Medicinrådets protokol angiver to komparatorer: restriktiv diæt og LNAA. Da standardbehandlingen i Danmark i høj grad inkluderer begge komparatorer uden en klar klinisk sondring af, hvilke patienter der bør behandles med restriktiv diæt alene eller med tillæg af LNAA, er der kun defineret et klinisk spørgsmål. Målet med behandling med pegvaliase er at reducere fenylalaninniveauet i blodet, hvorved overførsel til hjernen reduceres. Målet med behandling med LNAA er derimod at øge konkurrencen med fenylalanin for transport over blodhjernebarrieren, hvorved fenylalaninniveauet i hjernen reduceres. En effekt af behandling evalueres derfor hhv. ved en måling i blodet for pegvaliase og en måling i hjernen for LNAA. Af samme grund gennemgås den identificerede evidens for hver komparator separat nedenfor.

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen. Ansøger har ikke fundet kliniske studier, som muliggør en direkte sammenligning mellem pegvaliase og restriktiv diæt. To pivotale studier, PRISM-1 og -2 [38,39], er medtaget for at belyse effekterne af pegvaliase. Der er fundet en indirekte komparativ analyse, Zori et al. [40], som inddrager resultater fra PRISM-1 og -2 i en indirekte sammenligning med restriktiv diæt (*propensity score*-analyse). Herudover har ansøger fundet to supplerende studier til PRISM, som primært undersøger sikkerhedsaspekter ved pegvaliasebehandling.

Ansøger har ikke fundet kliniske studier som muliggør en direkte sammenligning mellem pegvaliase og LNAA. Der er fundet to studier, som belyser effekten af LNAA på relevante effektmål. For sammenligningen overfor LNAA er evidensen gennemgået narrativt.



En fuld oversigt over studier, der er relevante for vurderingen, er angivet i tabel 1.

Tabel 1. Oversigt over studier medtaget i vurderingen

Studie-ID	Publikation	N	Studiedesign
165-301; PRISM-1 NCT01819727 Thomas et al. 2018.	Pegvaliasse for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM)	N = 261 (PKU, uklassificeret, ukontrolleret blodniveau), N = 203 overført til PRISM-2 Opfølgning: op til 36 uger	Ikke-randomiseret, dosis-respons- og sikkerhedsstudie Intervention: Pegvaliasse
165-302; PRISM-2 NCT01889862 Thomas et al. 2018 Harding et al. 2018	Pegvaliasse for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). Pegvaliasse for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial	N = 215 (patienter indgår fra 165-301, 165-205 og PAL-003) (PKU, uklassificeret, ukontrolleret blodniveau) Opfølgning: op til 212 uger	Delvist randomiseret, ublindt, dosis-respons, enkeltcrossover-studie Intervention: Pegvaliasse Kontrol: Placebo i randomiseret del
165-205 NCT01560286 Zori et al. 2018	Induction, titration, and maintenance dosing regimen in a phase 2 study of pegvaliasse for control of blood phenylalanine in adults with phenylketonuria	N = 24X Opfølgning: 48 uger	Fase II-studie, enkeltarm. Intervention: Pegvaliasse
PAL-003 NCT00924703 Longo et al. 2018.	Long-term safety and efficacy of pegvaliasse for the treatment of phenylketonuria in adults: combined phase 2 outcomes through PAL-003 extension study	N = 68 Opfølgning: op til 264 uger (mean 176,5 uger)	Fase II-studie, enkeltarm Intervention: pegvaliasse
Zori et al. 2019	Long-term comparative effectiveness of pegvaliasse versus standard of care comparators in adults with phenylketonuria	N = 250 Opfølgning: 24 mdr.	Kvalitativ analyse (<i>propensity score</i>) af PRISM-1 og -2 overfor PKUDOS-registret Intervention: pegvaliasse Kontrol: diæt
Burlina et al. 2019	Large Neutral Amino Acid Therapy Increases Tyrosine Levels in Adult Patients with Phenylketonuria: A Long-Term Study	N = 12 Opfølgning: 12 mdr.	Ublindt, enkeltarmstudie Intervention: LNAA
Scala et al. 2020	Large Neutral Amino Acids (LNAAs) Supplementation Improves Neuropsychological Performances in Adult Patients with Phenylketonuria	N = 10 Opfølgning: 12 mdr.	Ublindt, enkeltarmstudie Intervention: LNAA
Schindeler et al. 2007	The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: An MRS and neuropsychological study	N = 16 (klassisk PKU) Opfølgning: 20 uger	Dobbeltblindt randomiseret crossover-studie Intervention: LNAA Kontrol: Placebo



Studier med data for pegvaliase

PRISM-1

PRISM-1 [38,39] er et fase III-randomiseret studie, der sammenligner pegvaliase vedligeholdelsesdoser på 20 og 40 mg. Formålet med fase III-studiet PRISM-1 var at karakterisere sikkerhed og tolerabilitet af pegvaliase i pegvaliase-naive patienter, som selvadministrerer pegvaliase op til fastsatte doser på enten 20 eller 40 mg om dagen (induktion og titreringsfasen). Som det første indgik patienterne i en screeningsfase (dag -28 til dag 0), der evaluerede effekt og tolerabilitet. Patienter med behandlingsrespons, som tålte pegvaliase, fik herefter en fast startdosis på 2,5 mg/uge i 4 uger (induktionsfasen, hvor patienter desensibiliseres mod pegvaliase). Mellem uge 5 og op til uge 34 blev desensibiliserede patienter randomiseret 1:1 til at blive titreret op til en endelig dosis på hhv. 20 eller 40 mg om dagen i hver studiearm (titreringsfasen). Indtil uge 36 (dvs. minimum 2 uger) blev behandling med den faste dosis opretholdt (vedligeholdelsesfasen). Patienter, der havde en reduktion på > 20 % i fenylalaninkoncentration, kunne gå videre til den randomiserede del af PRISM-2. PRISM-1 fungerede således som et såkaldt *feeder study* for PRISM-2.

I alt 261 PKU-patienter mellem 16-70 år indgik i studiet (et senere protokolltillæg ændrede dette inklusionskriterie til 18-70 år). Alle havde ukontrolleret blodniveau af fenylalanin defineret som phenylalanin-niveauerne > 600 µmol/L ved baseline og phenylalaninniveauet > 600 µmol/L i de 6 måneder, der gik forud for screeningen. Der blev ikke udført genotypning for at bestemme klassificeringer af PKU blandt studiepopulationen. Omkring 11 % (28/261) af patienterne var behandlingsnaive. Omkring 75 % (196/261) var tidligere behandlet med sapropterin, og 74 % (144/196) responderede ikke på tidligere sapropterinbehandling. 26 % (52/196) blev betragtet som sapropterinrespondere (*European Public Assessment Report, EPAR*).

PRISM-2

PRISM-2 [38,39] er et fase III, randomiseret *discontinuation study*, som er et studiedesign, hvor alle patienter starter med at være i behandling, hvorefter de randomiseres til fortsat behandling eller placebo. I PRISM-2 indgik 203 patienter fra PRISM-1. Derudover indgik 11 patienter fra PAL-003 og 1 fra 165-201, som begge er fase II-studier med fokus på bl.a. sikkerhed ved dosering og immunrespons.

I den første del af PRISM-2 fortsættes behandling med enten 20 eller 40 mg om dagen (part 1), hvorefter patienter med en minimum 20 % reduktion i fenylalaninkoncentration i blodet randomiseres til enten fortsat behandling eller placebo (dextran 40) i 8 uger (part 2). Herefter enten fortsætter eller genoptages behandlingen med enten 20 eller 40 mg (part 3). I studiets sidste del (part 4; vedligeholdelsesfasen), som er en *open-label extension* del kan behandlingen individualiseres ned til 5 mg eller op til 60 mg pegvaliase om dagen.

Patientpopulationen i PRISM-2's randomiserede del er således en selekteret patientpopulation af patienter, der har demonstreret respons på pegvaliase (minimum 20 % reduktion i fenylalaninkoncentration i blodet). Patienter, der ikke reducerede deres blodniveauer af fenylalanin tilstrækkeligt til at indgå i part 2, kunne fortsætte direkte til part 4.

Overførslen af patienter mellem PRISM-1 og -2, og mellem de forskellige faser af studierne, er betinget af respons og tolerabilitet af behandling. Overførslen er omfattende og bidrager til høj



kompleksitet i analysegrundlaget. På nær den randomiserede del af PRISM-2 (part 2, 8 uger), er de to studier at opfatte som ét en-armet studie med patienter, der har modtaget behandling med pegvaliaser i en eller anden dosis. Data fra studiet udover den randomiserede del er derfor på linje med observationelle data. Der indgik 86 patienter i den randomiserede del, hvilket udgør studiets analysepopulation (*modified intention to treat-population; MITT*). Denne population er selekteret for respons på pegvaliaser og derfor ikke repræsentativ for den danske patientpopulation. Evt. effektforskelle mellem placebo og pegvaliaser kan i den randomiserede del forventes at være anderledes end i den danske patientpopulation. Baselinekarakteristika for MITT-populationen fremgår af tabel 2.

Zori et al 2019, *propensity score*-analyse

Zori et al. [40] præsenterer en indirekte sammenligning mellem pegvaliaser og restriktiv diæt, hvor poolede fase 3-pegvaliaser-data fra PRISM-1 og -2 sammenlignes med *propensity score*-matchedede data fra PKUDOS-registret. *Propensity score matching* er en statistisk metode, der bruges til at matche individer i to patientkohorter. Af relevans for denne vurdering rapporterer analysen sammenlignende data for effektmålene fenylalaninkoncentration og naturligt proteinindtag. Fagudvalget vurderer, at denne analyse giver det bedste grundlag for en sammenligning med restriktiv diæt, om end den er begrænset af en lille, delvist selekteret population, og at kun to relevante effektmål indgår i analysen. For de effektmål vil analysens resultater vægtes over resultaterne for PRISM-2 (part 2). Baselinekarakteristika for de matchedede populationer fra PRISM-2 og PKUDOS-registret i Zori et al. er angivet i tabel 2.

PAL-003 og 165-205

Disse to studier er fase-II-studier med fokus på sikkerhed. Populationerne fra de to studier udgør sammen med populationerne fra PRISM-1 og PRISM-2 den *safety* populationen for pegvaliaser (N = 285), som også er vurderet i EPAR'en.

Studier med data for LNAA

Burlina et al. 2019

Burlina et al. [41] er et observationelt studie i 12 patienter, der blev selekteret på baggrund af deres dårlige adhærens til restriktiv diæt og kosttilskud. Patienterne responderede ikke på behandling med sapoprotein. Studiet havde en opfølgningstid på 12 måneder og målte koncentrationerne af fenylalanin og tyrosin i blodet.

Scala et al. 2020

Scala et al. [42] er et observationelt studie i 10 patienter med moderat og klassisk PKU vurderet på baggrund af genotype. Studiet havde en opfølgningstid på 12 måneder og inkluderede udover blodniveauer af fenylalanin og tyrosin og psykometriske effektmål, herunder livskvalitet (*psychological general well-being index, PGWBI*), eksekutive funktioner (*wisconsin card sorting test, WCST*), opmærksomhed (*test of attentional performance, TAP*) og øje-hånd koordination (*9-hole peg test, HPG*).

Schindeler et al. 2007

Schindeler et al. [34] er et prospektivt dobbeltblindet placebokontrolleret cross-over studie i 16 patienter. Studiets forløb i fire faser i randomiseret rækkefølge med en *wash-out* periode på 4



uger mellem hver fase. Alle patienter fuldførte alle faser. Fase 1: restriktiv diæt, aminosyretilskud og LNAA; Fase 2: restriktiv diæt, aminosyretilskud og placebo; Fase 3: restriktiv diæt og LNAA, og; Fase 4: restriktiv diæt og placebo. Studiet inkluderede koncentration af fenylalanin og andre aminosyrer i blod og hjerne samt neuropsykologiske test, herunder opmærksomhed (CPT) og eksekutive funktioner (CANTAB).

Øvrige studier

Ansøger har indsendt data vedr. seks øvrige studier for LNAA [27,35,36,43–45], som rapporterer for effektmålet behandlingsophør (gråmarkeret tabel 3b). Da studierne er forskellige ift. design og population og herudover meget små med en relativt kort opfølgningstid, har fagudvalget vurderet, at de ikke er relevante at inddrage i vurderingen.

Sammenlignelighed af populationer til sammenligning af pegvaliase og restriktiv diæt

Baselinekarakteristika for studiepopulationerne er angivet i tabel 2. Som det fremgår, er den tilgængelige baselinekarakteristik sparsom for andre studier end PRISM-2. Den angivne karakteristik er for den randomiserede del af studiet, hvor alle patienterne har været i behandling med pegvaliase. Derfor er deres baseline fenylalaninkoncentration i blodet lav. Fagudvalget vurderer, at der ikke er forskelle i baselinekarakteristik i PRISM-2, der giver anledning til at sætte spørgsmålstegn ved randomiseringen, eller som forventes at påvirke effektforskellene i studiets randomiserede del. Fagudvalget bemærker, at der ikke er oplysninger om patienternes klassificering af PKU, og det ikke er muligt at vurdere ud fra baseline fenylalaninniveauerne, da patienterne er behandlet med pegvaliase ved tidspunktet for baseline. Set ud fra antal patienter tidligere behandlet med sapropterin, som responderede på sapropterinbehandling (ca. 20 %), havde en betydelig andel fra PRISM-studierne muligvis mild PKU, hvilket kan påvirke overførbareheden af resultater til danske patienter, hvor det kun er patienter med moderat og klassisk PKU, der vurderes at være kandidater. Det er dog uklart, hvor stort et antal det reelt omhandler, og hvilken betydning det har for overførbareheden. Oplysninger om baselinekarakteristik i Zori et al. (*propensity score*-analysen) er så sparsomme, at det ikke er muligt at vurdere, om der er afvigelser, som evt. kunne påvirke effektforskellene mellem pegvaliase og restriktiv diæt. Baselineniveauerne af fenylalanin i blodet i Zori et al. er højere end ved start randomisering i PRISM-2, hvilket vidner om, at patienterne ved baseline i Zori et al. har haft et ukontrolleret niveau af fenylalanin.

Sammenlignelighed af studier til sammenligning af pegvaliase og LNAA

LNAA-studierne er små og indeholder meget lidt information om patienternes baselinekarakteristik, hvorfor det er vanskeligt at sammenligne populationerne. Datagrundlaget muliggør ikke en sammenligning mellem pegvaliase og LNAA.



Tabel 2. Baselinekarakteristika fra studier, hvor data anvendes i vurderingen

	PRISM-2 mITT placebo N = 28	PRISM-2 mITT Pegvaliase N = 58	Zori et al. diæt N = 125	Zori et al. Pegvaliase N = 125	Scala et al. LNAA N = 10	Burlina et al. LNAA N = 12	Schindeler et al. LNAA N = 16
Alder, mean (SD) [range]			31 (11)	30 (8)	23,6 [18-32]	[19-38]	24,9
Vægt, middel (SD)	85,7 (23.86)	80,1 (20,57)					
Højde, middel (SD)	168.7(9.47)	167.8 (8.43)					
BMI, middel (SD)	29.9 (6.98)	28.3 (6.59)					
< 25, n (%)	8 (28.6 %)	21 (36.2 %)					
≥ 25 < 30, n (%)	7 (25.0 %)	15 (25.9 %)					
≥ 30, n (%)	12(42.9 %)	22 (37.9 %)					
Fenylalaninkoncentration, µmol/l, middel (SD)	536.1 (432.54)	503.9 (520.28)	1089 (302)	1085 (294)	665-2480	752 (143)	
Naturligt proteinindtag, g/dag, middel (SD)	38.7 (24.18)	49.0 (23.84)	25 (19) ^a	34 (24) ^b			
Protein indtag fra kosttilskud, g, middel (SD)	24.5 (26.25)	13.2 (19.72)					
Protein fra restriktiv diæt, n (%)	4 (14.3 %)	1 (1.7 %)					
ADHD-RS IA	3.9 (4.05)	5.9 (5.54)					
POMS TMD selvrapporeret	15.7 (24.81)	19.9 (35.41)					
POMS TMD observatørrapportert	14.4 (22.41)	14.4 (24.71)					
PKU-klassificering	Uklassificeret, ukontrolleret fenylalanin	Uklassificeret, ukontrolleret fenylalanin	Uklassificeret, ukontrolleret fenylalanin	Uklassificeret, ukontrolleret fenylalanin	Uklassificeret, ukontrolleret fenylalanin	Klassisk PKU, ukontrolleret fenylalanin	Klassisk PKU
Sapropterin-behandling	Mixed non-responderter/ responderter	Mixed non-responderter/ responderter	Tidligere behandlet eller stoppet behandling undervejs i PKUDOS	Se PRISM-2		Tidligere behandlet, non-responderter	

^aN = 62, ^bN = 107



For sammenligningen overfor LNAA er der en række forhold, som udfordrer studiernes sammenlignelighed og anvendelighed. Dette diskuteres yderligere i afsnit 5.1.2.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt et datagrundlag, som er i bedst mulig overensstemmelse med protokollen. Samlet set vurderer fagudvalget, at datagrundlaget er mangelfuldt, hvad angår sammenligning med begge komparatorer, og at der mangler data for mange af de efterspurgte effektmål. Herudover er en række af effektmålene opgjort anderledes end efterspurgt i protokollen. En oversigt over, hvilket data der er rapporteret for hvilke studier, fremgår af tabel 3a og 3b.

Tabel 3a. Oversigt over inkluderede LNAA-studier, som rapporterer for relevante effektmål

	PRISM-1 og -2	Zori et al.	PAL-003	165-205
Livskvalitet	-	-	-	-
Uønskede effekter	χ^{α}	χ^{α}	χ^{α}	χ^{α}
Fenylalanin i blodet	χ^{β}	χ^{β}	-	-
Proteinindtag	χ^{ϵ}	χ^{ϵ}	-	-
Psykiatriske effekter	χ^{*}	-	-	-
Eksekutive funktioner	χ^{**}	-	-	-

Orange markeringer angiver studie med (indirekte) komparative data for pegvaliase og restriktiv diæt. Øvrige studier rapporterer effektestimater for pegvaliase uden en kontrol.

^αdata er hentet fra EPAR'en, hvor sikkerhedsdata er rapporteret samlet.

^βeffektmålet er også opgjort på anden vis end ønsket i protokollen; opgjort som gennemsnitligt øget fenylalaninniveau i blodet.

^εeffektmålet er opgjort på anden vis end ønsket i protokollen; opgjort som gennemsnitligt øget proteinindtag.

*effektmål ikke opgjort ved relevant måletidspunkt. Data er hentet fra EPAR'en.

**data fra < 10 patienter.



Tabel 3b. Oversigt over inkluderede LNAA-studier, som rapporterer for relevante effektmål

	Burlina	Scala	Schindeler	Matalon ^a	Matalon ^b	Lou	Pietz	Yano ^a	Yano ^b
Livskvalitet	-	^{x^α} PGWBI /TAP	-	-	-	-	-	-	-
Behandlingsop-hør	^{x^β}	^{x^β}	^{x^β}	x	x	x	x	x	x
Phe i hjernen	-	-	(^{x^ε})	-	-	-	-	-	-
Proteinindtag	x	-	^{x[*]}	-	-	-	-	-	-
Psykia-triske effekter	-	-	(^{x^{**}})	-	-	-	-	-	-
Eksekutiv funktioner	-	-	(^{x^{**}})	-	-	-	-	-	-

Grå markeringer angiver studier, som ikke vurderes at bidrage med relevant information på trods af data for relevante effektmål. Øvrige studier er medtaget i vurderingen, og rapporterer ukontrollerede effektestimater for LNAA.

^afagudvalget vurderer, at værktøjet PGWBI kan anvendes til at vurdere livskvalitet og ikke psykiatriske effekter, som angivet i den endelige ansøgning.

^brelativt kort opfølgningstid.

^εeffektmål undersøgt, men intet data rapporteret.

^{*}effektmålet er opgjort på anden vis end ønsket i protokollen; opgjort som gennemsnitligt øget proteinindtag.

^{**}målt, men uklart og utilstrækkeligt rapporteret.

Usikkerheder og begrænsninger i propensity score-analysen: Eftersom patienter i PRISM-studierne bliver matchet til patienter i PKUDOS-registret, dækker resultatet af analysen kun den delpopulation af PRISM, der kunne matches med patienter i registret, og herudover kun den delpopulation eller patienter for hvem, der er data for på måletidspunktet. Matchingen er kun foretaget på tre parametre: køn, alder og fenylyalaninniveau ved baseline. Da usikkerheden i analysen øges med antallet af matching-variable, er andre vigtige prognostiske parametre udeladt af matchingen, hvilket potentielt kan introducere bias i resultaterne. Analyseresultatet skal derfor tolkes med stor forsigtighed.

Usikkerheder i definition af respondenter i PRISM-studierne: Non-respons til pegvaliasie blev defineret som patienter, der var i stand til at tolerere pegvaliasie i en vedligeholdelsesdosis på op til 60 mg/dag, men som stadig havde ukontrollerede fenylyalaninniveauer efter 18 måneders behandling. En patient kunne dog stadig betragtes som respondent (vurderet af investigator), hvis patientens diæt var blevet mindre restriktiv, patienten havde et højere proteinindtag, og/eller patientens neurokognitive symptomer var forbedret. Denne andel udgjorde 8 % ved forsøgets afslutning (ref.: tillæg til den endelige ansøgning). Ifølge ansøger var tid til respons mellem 0,5 mdr. og 4,5 år og den gennemsnitlige tid for opnåelse af vedligeholdelsesniveau (stabile værdier under 600 µmol/L) [redacted] (upublicerede data, BioMarin Data on file). En tredjedel (33 %) var non-respondenter efter 18 måneders behandling (præspecificeret cut-off for respons), hvor nogle patienter med ukontrollerede niveauer af fenylyalanin stadig blev betragtet som respondenter, hvis de opnåede det ønskede fenylyalaninniveau inden for 4,5 år, eller hvis de havde gavnlige effekter af behandling målt ud fra andre parametre som mindre restriktiv diæt, øget naturligt proteinindtag og forbedring af kognitive symptomer [46].



Fagudvalget finder det problematisk, at patienter, der ikke opnår kontrolleret fenylalaninniveau, er medtaget i effektdata, da et kontrolleret fenylalaninniveau fremstilles som det primære mål for behandlingseffekt i studierne. Definitionen af non-respons øger misvisende antallet af respondenter.

Livskvalitet

I protokollen er livskvalitet defineret som et kritisk effektmål, som fagudvalget ønskede opgjort med det PKU-specifikke værktøj *The Phenylketonuria impact and treatment Quality Of Life Questionnaire* (PKU-QOL) eller det generiske værktøj *The World Health Organization Quality of Life assessment-100* (WHOQOL-100). Ansøger har ikke identificeret anvendeligt data for vurdering af effektmålet for nogle af de ønskede sammenligninger. For pegvaliase angiver ansøger, at der findes en webbaseret tilfredshedsundersøgelse vedrørende behandling med pegvaliase. Fagudvalget har ikke inddraget resultaterne af den undersøgelse i vurderingen. For LNAA rapporterer Scala et al. livskvalitet med værktøjerne PGWBI og TAP, som fagudvalget ikke er bekendt med.

Sikkerhed/uønskede hændelser

Uønskede hændelser er defineret som et kritisk effektmål i protokollen, og fagudvalget har ønsket at vurdere effektmålet kvalitativt ved en gennemgang af uønskede hændelser og årsager til behandlingsophør. Andelen, der ophører behandling, ønskedes også opgjort kvantitativt. Ansøger har inkluderet en opgørelse af behandlingsophør, som tillader en kvalitativ vurdering af effektmålet, men der er intet data, der tillader en sammenligning med restriktiv diæt. Vurderingen tager udgangspunkt i *safety* populationen for pegvaliase. Sikkerheden ved LNAA er pga. manglende data baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Fenylalaninkoncentration

Effektmålet fenylalaninkoncentration er defineret som et vigtigt effektmål i protokollen og ønskes opgjort som andelen, der opnår en fenylalaninkoncentration i blodet på under 600 $\mu\text{mol/L}$ og en forskel i fenylalaninkoncentrationen i hjernen. Ansøger har indsendt data for fenylalaninniveauet i blodet men ikke i hjernen. Der er komparative effektestimater mellem pegvaliase og restriktiv diæt fra *propensity score*-analysen og data for pegvaliase fra PRISM-1 og -2. Der er også data fra den gennemsnitlige fenylalaninkoncentration i blodet før og efter den randomiserede del af PRISM-2. Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra den indirekte *propensity score*-analyse er mest pålidelige i forhold til at vurdere fenylalaninkoncentration i blodet, men anvender de ukontrollerede data fra PRISM-studierne understøttende.

Naturligt proteinindtag

Fagudvalget har defineret naturligt proteinindtag som et vigtigt effektmål og ønskede det opgjort som andelen, der kan øge proteinindtaget fra naturlige kilder til henholdsvis 40 og 70 g. Der er komparative effektestimater mellem pegvaliase og restriktiv diæt fra *propensity score*-analysen, men effektmålet er opgjort som en gennemsnitsværdi for proteinmængden fra naturlige kilder i gram ved baseline og efter 1 og 2 års behandling. Der er således ingen relative effektestimater for effektmålet. For pegvaliase er der data fra PRISM-1 og -2 efter 1 og 3 år. For LNAA er data for naturligt proteinindtag ikke målt i studierne men rapporteret i et studie, beregnet som differencen mellem det totale proteinindtag og indtag fra medicinsk proteintilskud.



Psykiatriske effekter

De psykiatriske effekter er et vigtigt effektmål i vurderingen og ønskes opgjort med værktøjerne ADHD-RS-IV og POMS. Ansøger har indsendt data fra PRISM-1 og 2, men ikke fra den randomiserede del (PRISM-2, part 2) og ikke i sammenligning med restriktiv diæt. Det er derfor ikke muligt at sammenligne effekterne med restriktiv diæt. Psykiatriske effekter efter pegvaliasebehandling alene er opgivet fra PRISM-2 i EPAR'en. Data for psykiatriske effekter af LNAA-behandling er ikke indsendt.

Eksekutive funktioner

Eksekutive funktioner er et vigtigt effektmål og ønskes opgjort med værktøjet BRIEF-V eller CANTAB. Ansøger inkluderer data fra PRISM-2, hvor der er data for CANTAB fra studiets randomiserede del (part 2). Sammenligningen gælder for de 8 uger, hvor en del af patienterne ikke behandles med pegvaliase. Der er ikke data for LNAA's effekt på eksekutive funktioner. Schindler et al. har givetvis målt eksekutive funktioner vha. CANTAB, men beskrivelserne er uklare og data ufuldstændigt rapporteret.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af pegvaliase er baseret på en narrativ sammenligning med hhv. restriktiv diæt og LNAA, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen. Sammenligningerne og det datagrundlag, der ligger til grund for sammenligningerne, er forbundet med væsentlige usikkerheder og begrænsninger, og Medicinrådet vurderer, at kvaliteten af den evidens, der ligger til grund for besvarelsen af det kliniske spørgsmål, er meget lav.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

Effektestimater og -forskelle er i det følgende gennemgået for hvert effektmål. På baggrund af kvaliteten og karakteren af den samlede evidens, vil vurderingen basere sig på en kvalitativ gennemgang af datagrundlaget. Den kliniske værdi af pegvaliase vil af samme årsag ikke kunne kategoriseres jf. Medicinrådets metoder. Evidensgrundlaget er mangelfuldt i forhold til at vurdere pegvaliase ud fra de kriterier, som er fremsat i protokollen.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi hverdagen med PKU er mærket af de kostrestriktioner (og følgevirkningerne heraf), patienterne er underlagt som følge af deres sygdom. En lav livskvalitet kan også have afgørende betydning for, om patienterne finder gavn af og adhærer til behandling. Manglende adhærens til behandling kan have alvorlige sociale, neurologiske og kognitive konsekvenser. Ansøger har ikke indsendt data vedr. livskvalitet, og den kliniske værdi af pegvaliase for effektmålet kan ikke evalueres.

Scala et al. rapporterer data for LNAA-behandling med værktøjet PGWBI og TAP. 10 patienter oplevede en stigning i deres livskvalitet efter behandling med LNAA i 12 måneder, men stigningen var ikke statistisk signifikant. Den største stigning sås for de patienter, der havde den laveste livskvalitet ved studiets start.



Uønskede hændelser

Effekt målet uønskede hændelser er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi der er tale om en livslang behandling, hvor uønskede hændelser kan have væsentlig betydning for, om patienterne fortsætter behandling, eller om deres livskvalitet forringes i omfattende grad. Sikkerheden af behandling vurderes ifølge protokollen ud fra en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og bivirkninger samt resultater for behandlingsophør (og årsager til ophør). Da der ikke findes sammenlignende data for sikkerhed, gennemgås evidensen for pegvaliase, restriktiv diæt og LNAA enkeltvis.

Sikkerhed ved behandling med pegvaliase

Sikkerheden af behandling med pegvaliase evalueres ud fra en *safety* population, som bestod af patienter fra PRISM-1 og -2, PAL-3 og 165-201 i induktions-, titrerings- og vedligeholdelsesfasen (I/T/M-populationen). *Safety* populationen inkluderede i alt 285 patienter, og alle informationer er gengivet fra EPAR'en.

Alle patienter (100 %) oplevede mindst en ikke- alvorlig bivirkning (*drug-related AE*), tabel 4. Hyppigheden af bivirkninger var relateret til, hvor meget pegvaliase en patient blev eksponeret for. Jo højere eksponering, des lavere rate. Bivirkninger er også beskrevet separat for placebogrupeerne, men fagudvalget vurderer, at disse data ikke er retvisende af flere årsager: kontrolgruppen havde modtaget pegvaliase, inden hændelserne blev registreret efter forskellige behandlingstidspunkter og opgjort i forskellige periodelængder, og placebo bestod af Dextran 40, som er en aktiv substans, der kan føre til overfølsomhedsreaktioner.

Overordnet set vurderer fagudvalget, at der var mange både alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger af pegvaliase, men at de hyppigst forekomne alvorlige bivirkninger potentielt kan forebygges eller minimeres vha. præmedicinering. De ikke-alvorlige bivirkningers betydning er usikker, da fagudvalget ikke er bekendt med, hvor mange patienter der ophører behandling som følge heraf. Fagudvalget fremhæver, at det anser alle tilfælde af angioødem og akut systemisk hypersensitivitet som bekymrende på grund af det nære slægtskab med anafylaksi. Herudover bemærkes det, at patienterne som udgangspunkt er immunsvækkede i nogen grad, og at immunrelaterede ændringer vil blive fulgt tæt i klinisk praksis.

Tabel 4. Antal patienter med alvorlige uønskede hændelser i *safety* population

(%) Antal patienter med events	I/T/M <i>safety</i> population (n = 285)
Enhver alvorlig uønsket hændelse	64 (22,4 %)
Anafylaktisk reaktion	14 (4,9 %)
Overfølsomhedsreaktion	9 (3,2 %)
Blod-kreatin-fosfokinase øget	5 (1,8 %)
Anafylactoid reaktion	3 (1,1 %)



(%) Antal patienter med events	I/T/M safety population (n = 285)
Angst	3 (1,1 %)
Angioødem	1 (0,4 %)
Blindtarmsbetændelse	2 (0,7 %)
Ledsmerter	1 (0,4 %)
Astma	1 (0,4 %)
Brystsmerter	2 (0,7 %)
Depression	1 (0,4 %)
Brystsmerter, ikke relateret til hjerte	2 (0,7 %)
Trafikuheld	2 (0,7 %)
Serumsyge	2 (0,7 %)
Hævet tunge	1 (0,4 %)
Pseudomonainfektion	1 (0,4 %)

Der blev rapporteret et dødsfald (trafikulykke), som ikke ansås relateret til behandling med pegvaliase. I alt 91 alvorlige uønskede hændelser (SAE'er) blev rapporteret for 64 patienter (tabel 4). 42 (46,2 %) SAE'er blev af efterforskerne vurderet relateret til pegvaliase (alvorlige bivirkninger), og 18 (19,8 %) SAE'er førte til behandlingsstop eller til videre undersøgelse.

Hovedparten af patienter (93,7 %) oplevede bivirkninger i form af overfølsomhedsreaktioner over for pegvaliase. Udvalgte bivirkninger af relevans for vurderingen er beskrevet i det følgende. Af særlig betydning optrådte akutte overfølsomhedsreaktioner i form af anafylaksi hos 16 patienter (6,1 %, 25 events). På grund af forekomsten af disse akutte overfølsomhedsreaktioner blev der indført en protokolændring, der krævede forbehandling med profylaktisk medicin før injektion med pegvaliase og tilstedeværelse af en observatør de første 16 uger af behandlingen. Herudover skulle en epi-pen bæres af patienten. Angioødem (allergisk reaktion, hævelser) grad 1 og 2 optrådte hos 21 patienter (7,4 %) og var typisk forbundet med hævelser i hoved- og halsregionen. Hypofenylalaninæmi (lavt niveau af fenyylalanin i blodet, defineret som mindst to på



hinanden følgende fenylalaninniveauer i blodet < 30 µmol/L) forekom hos 125 (43,9 %) af patienterne. Medianvarigheden var 162 dage. Hos 80 % af patienterne, der oplevede hypofenylalaninæmi, faldt niveauet af fenylalanin i blodet til under 5 µmol/L. Ledsmerter optrådte 1876 gange hos i alt 241 (85 %) patienter. Ledsmerter var mest fremherskende under induktions- og titreringsfasen med typiske lokationer som ekstremiteter og ryg. De fleste tilfælde havde en varighed på under 14 dage, men en mindre andel (7 %) oplevede episoder med ledsmerter af en varighed på mindst 6 måneder. Der er registreret antistofudvikling mod pegvaliase, som er nærmere beskrevet under afsnit 6.3 *Antistofudvikling mod pegvaliase*.

Behandlingsophør:

Behandlingsophør rapporteres for alle studier. Den samlede andel af patienter, der udgik før tid fra PRISM-1 og -2, udgjorde ifølge EPAR'en 100/261 (38,3 %), hvoraf 40/261 (15,5 %) udgik pga. uønskede hændelser. Frafald forekom typisk under initierings- og titreringsfasen. For LNAA-studierne er der ikke registreret behandlingsophør. Der var ikke behandlingsophør i studier med LNAA.

Årsager til behandlingsophør:

Årsager til behandlingsophør i PRISM-1 og -2 er angivet i tabel 5. De primære årsager var uønskede hændelser (især bivirkningerne anafylaksi og ledsmerter). Efter en række tiltag til at forbedre håndteringen af pegvaliase og nedsætte risikoen for uønskede hændelser, faldt det overordnede behandlingsophør over de første 6 måneder fra 23,8 % til 13,6 % og pga. uønskede hændelser fra 15,3 % til 5,9 % ([46] side 41). Behandlingsophøret faldt det første år af behandlingen fra 32,9 % til 18,6 % og pga. uønskede hændelser fra 16,8 % til 7,6 % ([46] side 56). Fagudvalget finder ikke opgørelsen af frafald opgjort transparent. Ifølge EPAR'en overgik en stor andel fra PRISM-1 (73 %) direkte til part 4 i PRISM-2, hvilket indikerer, at de ikke tålte behandlingen eller ikke kunne opnå det ønskede respons ud fra en fast dosis på hhv. 20 mg og 40 mg om dagen. 27 % af patienterne i PRISM-1 ophørte behandling inden overgang til part 4 pga. uønskede hændelser eller af andre årsager (f.eks. mistet opfølgning).

Tabel 5. Hyppigste årsager til behandlingsophør i PRISM-1 og -2

Årsager til behandlingsophør*	PRISM-1 og -2** N = 261
Uønskede hændelser	40 (15,32 %)
Patients beslutning	29 (11,11 %)
Læges beslutning	10 (3,83 %)
Anden årsag***	21 (8,04 %)

* Non-respons på pegvaliase indgår ikke som årsag til at stoppe behandling. 33 % var non-respondenter efter 18 måneders behandling. **informationer hentet fra EPAR'en side 68. ***graviditet, protokolafvigelser, mistet til follow-up.



Sikkerhed ved behandling med restriktiv diæt

Bivirkninger og uønskede hændelser ved restriktiv diæt er i sin natur bundet op på fraværet af væsentlige byggesten i kosten og følgevirkninger heraf. Der er ikke indsendt data vedr. sikkerheden af behandling med restriktiv diæt, og andelen, der ophører behandling samt årsager hertil står endnu uklart.

Sikkerhed ved behandling med LNAA

Bivirkninger og uønskede hændelser ved behandling med LNAA er ikke dokumenterede, men studierne Schindeler et al. [34], Burlina et al. [41] og Scala et al. [42] rapporterede ikke patienter, som ophørte behandling med LNAA.

Samlede vurdering af sikkerhed

Fagudvalget finder ved gennemgangen af sikkerheden, at behandling med pegvaliaser er bivirkningstung, men at bivirkningerne overordnet set er håndterbare. Alle patienter oplevede mindst en bivirkning, og ca. en femtedel oplevede en alvorlig bivirkning. De akutte overfølsomhedsreaktioner i form af anafylaksi anser fagudvalget for bekymrende, men hertil har ansøger indført sikkerhedsforanstaltninger med forebyggende konkomitant medicin, epi-pen og observatør. Herudover blev et lavt blodniveau af fenylalanin (hypofenylalaninæmi) observeret hos næsten halvdelen af patienterne. Fagudvalget har ikke erfaring med denne tilstand, og ifølge EPAR'en er de kliniske konsekvenser af et lavt blodniveau af fenylalanin ukendte. Fagudvalget bemærker, at en bemærkelsesværdigt stor andel patienter ophører behandling pga. bivirkninger eller på patientens eget initiativ. Dette kunne indikere lav tolerabilitet af pegvaliaser og vækker bekymring, om hvorvidt patienterne vil adhærere til en livslang behandling. Hvad angår bivirkninger og uønskede hændelser ved restriktiv diæt og ved behandling med LNAA, er disse ikke undersøgt i studier. Den kliniske erfaring fra fagudvalget er, at der generelt er ingen eller meget få bivirkninger forbundet med de to eksisterende behandlingsformer. Den fenylalaninbegrænsede diæt medfører ingen kendte bivirkninger, men kan lede til mangeltilstande, herunder knogleskørhed. Dette forsøges modvirket ved at supplementere patienterne med vitaminer, mineraler, kalorier og fenylalaninfri proteintilskud, så de får deres døgnbehov dækket. I sjældne tilfælde er der beskrevet påvirket nyrefunktion hos patienter med restriktiv diæt, givetvis som følge af en øget proteinbelastning. Proteintilskuddet, der udgør et stort dagligt indtag af tabletter, pulver eller mixtur, kan medføre kvalme eller resultere i en nedsat adhærens til den restriktive diæt eller behandling med LNAA.

Fenylalaninkoncentration

Effektområdet fenylalaninkoncentration er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi kontrol af fenylalaninniveauet er centralt for at undgå de kliniske manifestationer af sygdommen. Effektområdet evalueres ud fra andelen af patienter, der opnår en kontrolleret fenylalaninkoncentration i hhv. blodet og hjernen. Herudover har ansøger bidraget med data for den gennemsnitlige fenylalaninkoncentration i blodet.

Sammenligning med restriktiv diæt

Fagudvalget evaluerer effekten af pegvaliaser på fenylkoncentrationen i blodet primært ud fra resultaterne af *propensity score*-analysen i Zori et al. [40]. Generelt var der et markant højere blodniveau af fenylalanin blandt patienter med restriktiv diæt efter 1 og 2 års behandling (1022 µmol/L og 965 µmol/L, tabel 6) sammenlignet med pegvaliaser ved samme måletidspunkter (473 µmol/L og 302 µmol/L, tabel 6). Behandling med restriktiv diæt viste ingen bedring sammenlignet med niveauet fra baseline. Analysepopulationen i Zori et al. er markant indsnævret efter



matchingen for *propensity score* i forhold til studiepopulationen i PRIMS-1 og 2 [40]. Populationen indsnævres yderligere ved længere opfølgningstid, og de patienter, der indgår i analysen efter 2 år, er ikke de samme som efter 1 år. Dette betyder, at resultaterne skal tolkes med varsomhed, fordi data fra patienter, der ikke kan matches eller følges op, bortfalder. På baggrund af *propensity score*-analysen vurderer fagudvalget alligevel, at der er effekt af pegvaliase ift. at nedsætte koncentrationen af fenylalanin i blodet.

Tabel 6. Effektestimater for fenylalaninkoncentration i blodet, behandling med diæt vs. pegvaliase, gennemsnitlig fenylalaninkoncentration, Zori et al.

Gennemsnitlig fenylalaninkoncentration ($\mu\text{mol/L}$): diæt vs. pegvaliase			
	Zori et al diæt	Zori et al pegvaliase	Absolut forskel
År 1	1022 (SD 322)	473 (SD 451)	-567.8 (95 % CI -708.3; -427.4)
År 2	965 (SD 259)	302 (SD 392)	-670.9 (95 % CI -824.1; -517.7)
Baseline	1037 (SD 271)	1089 (SD 289)	-

Sammenholdes pegvaliase data fra Zori et al. med data fra publikationen for PRISM-2 [38,39] i forhold til ændring ift. baseline (tabel 7) er der en rimelig overensstemmelse, dog med en tendens til faldende fenylkoncentration over tid (op til 3 år). Effektestimaterne er behæftet med stor usikkerhed, og det er usikkert, hvor mange patienter der har effekt af behandling med pegvaliase.

Zori et al. angiver andelen af patienter, der opnår fenylalaninkoncentrationer under $600 \mu\text{mol/L}$ efter 1 og 2 år ved behandling med pegvaliase hhv. restriktiv diæt (tabel 8). Efter et år i behandling med pegvaliase har 60 % opnået et kontrolleret niveau sammenlignet med 6 % af patienterne på restriktiv diæt. Efter to år er det steget til 79 % hhv. 12 %. De absolutte forskelle mellem pegvaliase og restriktiv diæt skal tolkes med forsigtighed, da der ikke er data for alle matchede patienter (N er forskellig i de to grupper). Resultaterne indikerer, at der er en væsentlig andel af patienter i behandling med pegvaliase, der opnår et kontrolleret niveau af fenylalanin efter både 1 og 2 år. Data på gennemsnitlig fenylalaninkoncentration fra den randomiserede del af PRISM-2 [38], hvor udgangspunktet for de patienter, der stopper pegvaliasebehandling (der er to placebogrupper, som stopper behandling med hhv. 20 mg og 40 mg pegvaliase), ved randomiseringens start er $508 \mu\text{mol/L}$ og $654 \mu\text{mol/L}$ og stiger til $1164 \mu\text{mol/L}$ og $1509 \mu\text{mol/L}$ efter 8 uger. De patienter, der fortsætter behandling, har til sammenligning fortsat et stabilt niveau af fenylalanin under $600 \mu\text{mol/L}$ efter 8 uger [38].



Tabel 7. Effektestimater for fenylalaninkoncentration i blodet, behandling med pegvaliase, forskel fra baseline, gennemsnitlig forskel i fenylalaninkoncentration, PRISM-2 og Zori et al.

Gennemsnitlig forskel i fenylalaninkoncentration ($\mu\text{mol/L}$) fra baseline				
	PRISM- 2 pegvaliase	Forskel fra baseline	Zori et al. pegvaliase	Forskel fra baseline
6 mdr	782 (SD 527) N = 208	-452 (SD 531)	-	-
År 1	-	-	473 (SD 451) N = 87	-616
År 2	-	-	302 (SD 392) N = 80	-787
År 3	341 (SD 465) N = 48	-956 (SD 536)	-	-
Baseline	1233 (SD 386) N = 261	-	1089 (SD 289) N = 125	-

Tabel 8. Effektestimater for fenylalaninkoncentration i blodet, andel der opnår kontrolleret fenylalaninkoncentration, Zori et al 2019

Andel der opnår kontrolleret fenylalaninkoncentration, n (%): *: diæt vs. pegvaliase			
	Zori et al.	Zori et al.	Absolut forskel
År 1	3 (6 %)	52 (60 %)	+54 %-point
År 2	5 (12 %)	63 (79 %)	+67 %-point

*fenylalanin <600 $\mu\text{mol/L}$

Sammenligning med LNAA

Fenylalaninkoncentrationen efter behandling med LNAA er kun relevant at vurdere i hjernen. Der er ikke indsendt yderligere data for at belyse dette.

Naturligt proteinindtag:

Effekt målet naturligt proteinindtag er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi behandlingen er livslang og i dag består af en meget restriktiv diæt, som har stor betydning for patienternes livskvalitet. Da data for naturligt proteinindtag ikke er opgivet på den efterspurgte måde, er data analyseret kvalitativt med udgangspunkt i, hvor meget patienterne kan øge deres naturlige proteinindtag efter behandling.

Sammenligning med restriktiv diæt

Ifølge ansøger viser Zori et al., at naturligt proteinindtag kunne øges hos patienter behandlet med pegvaliase samtidigt med kontrol af fenylalanin i blodet [40]. Totalt proteinindtag ved pegvaliasebehandling i PRISM-2 var i gennemsnit (*unpubl. data*):





Tabel 9 og 10 angiver det gennemsnitlige øgede proteinindtag fra naturlige kilder ved en indirekte sammenligning af behandling med hhv. restriktiv diæt og pegvaliase [40]. Disse data indikerer, at patienterne i gennemsnit var i stand til at normalisere deres naturlige proteinindtag inden for 1 år efter pegvaliasebehandling, og at effektforskellen fra restriktiv diæt var entydig og stigende over tid [46]. Data bør dog tolkes med forsigtighed, idet proteinbehov/-indtag angives i gram/kg legemsvægt, hvilket det gennemsnitlige øgede proteinindtag derfor også ifølge fagudvalget burde have været angivet i.

Tabel 9. Effektestimater for naturligt proteinindtag, PRISM-2 og Zori et al.

Gennemsnitligt naturligt øget proteinindtag (gram): diæt vs. pegvaliase			
	Zori et al. diæt	Zori et al. pegvaliase	Absolut forskel i gram
År 1	27 (SD 25)	47 (SD 22)	+20
År 2	22 (SD 16)	57 (SD 26)	+25

Tabel 10. Effektestimater for naturligt proteinindtag, PRISM-2 og Zori et al.

Gennemsnitligt øget naturligt proteinindtag (gram) fra baseline: diæt og pegvaliase						
	PRISM- 2 pegvaliase	Forskel i gram fra baseline	Zori et al. pegvaliase	Forskel i gram fra baseline	Zori et al. diæt	Forskel i gram fra baseline
Måned 12	47 (SD 29)	+8	-	-	-	-
År 1	-	-	47 (SD 22)	+13	27 (SD 25)	+2
År 2	-	-	57 (SD 26)	+23	22 (SD 16)	-3
År 3	72 (SD 27)	+33	-	-	-	-
Baseline	39 (SD 28)	-	34 (SD 24)		25 (SD 19)	

Der er ikke opgivet data for, hvor stor en andel der kan øge deres naturlige proteinindtag til hhv. 40 g og 70 g om dagen, som efterspurgt i protokollen. Desuden rapporteres et øget indtag af naturligt protein kun for patienter, der stadig er i behandling i den åbne fase, part 4, af studiet (der er dermed manglende data for patienter, der ikke længere er i behandling). Derfor skal data tolkes med forsigtighed.

Fagudvalget vurderer, at for patienter, der tolerer og fortsætter behandlingen, har pegvaliase potentiale til at normalisere patienternes proteinindtag fra naturlige kilder, samtidig med at fenyalaninkoncentrationen i blodet holdes under 600 µmol/l.

Sammenligning med LNAA

Ifølge ansøger viser Schindeler et al., at det gennemsnitlige naturlige proteinindtag hos 16



patienter med klassisk PKU var 28,1 g pr. dag efter to uger på LNAA-behandling [34]. Ansøger har rådført sig med kliniske eksperter, som udtrykker bred enighed om, at mængden af naturligt protein kan hæves til 80 % i kosten ved behandling med LNAA-tilskud (reduktion af kosttilskud fra 80 % til 20 %). Det vurderes, at patienter, der behandles med LNAA, stadig kræver en diæt for at opnå bedre behandlingsresultater i forhold til at opretholde et fenylalaninniveau under 1500 µmol/L (retningsgivende maksimale niveau) [46]. Studiet af Burlina et al. hos 10 patienter viser ingen forskel på naturligt proteinindtag før og efter behandling i 12 måneder med LNAA (21 g [range:13.5 - 28.5]. vs. 21 g [range:11.6 - 30.4]) [41]. Det er dog uklart, om dette kan forklares ved, at patienter, der tilbydes LNAA, i forvejen er non-kompliance, og at behandlingsmålet med LNAA ikke er at normalisere proteinindtaget fra naturlige kilder, men at mindske skaderne ved at patienten ikke følger den restriktive diæt og samtidigt give patienterne mulighed for at spise mere normalt end på restriktiv diæt.

Psykiatriske effekter

Effektområdet psykiatriske effekter er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi forhøjede niveauer af fenylalanin medfører neuropsykologiske komplikationer, som ubehandlet kan have alvorlige fysiske og sociale konsekvenser. Ansøger har indsendt data for pegvaliase fra PRISM-1- og -2 til måletidspunkterne 1 år og 3 år [46]. Fagudvalget vurderer, at de psykiatriske effekter af behandling med pegvaliase, i lyset af manglende kontrolgruppe ved tidspunkterne 1 år og 3 år, mere retvisende kan måles fra baseline og efter randomisering til hhv. fortsat behandling eller seponering af pegvaliase i PRISM-2, part 2 (opfølgningstid 8 uger fra baseline), hvorfor ansøgers opgørelse ikke inddrages i vurderingen. Data for de relevante måletidspunkter er i stedet indhentet fra EPAR'en for PRISM-2, part 2. Herfra fremgår det bl.a., at der ikke var signifikante ændringer i opmærksomhedssymptomer målt med ADHD-RS-IV. Mean forskel fra baseline var 0,50 (95 % CI -2,07;3,06) og 1,64 (95 % CI -1,16;4,45) for hhv. 20 mg/dag og 40 mg/dag. Humør og adfærd ændringer blev selvrapporeret vha. PKU-POMS. Bl.a. med et delelement (*subscale confusion*) ud af seks (alle delelementer: angst, depression, vrede, aktivitet, træthed og forvirring) og for en PKU-POMS-version til måling af overordnede humørrelaterede ændringer (PKU-POMS TMD; *total mood disturbance*). PKU-POMS (*subscale confusion*) viste ingen signifikante ændringer og en mean forskel fra baseline på -0,82 (95 % CI -2,28;0,63) og 0,26 (95 % CI -1,57;7,75) for hhv. 20 mg/dag og 40 mg/dag. PKU-POMS-TMD viste ingen signifikante ændringer og en mean forskel fra baseline på -3,09 (95 % CI -10,31;4,13) og 0,08 (95 % CI -7,59;1,56) for hhv. 20 mg/dag og 40 mg/dag.

Overordnet set viste data for psykiatriske symptomer en forbedring i scoren, men bedringen var ikke statistisk signifikant og herudover for lille til at være klinisk relevant. Det sparsomme datagrundlag er overordnet set ikke tilstrækkeligt til at vurdere effektområdet psykiatriske effekter pålideligt.

Sammenligning med restriktiv diæt

Ansøger har ikke indsendt komparative data vedr. psykiatriske effekter.

Sammenligning med LNAA

Ansøger har ikke indsendt komparative data vedr. psykiatriske effekter.

Eksekutive funktioner

Effektområdet eksekutive funktioner er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi forhøjede niveauer af fenylalanin påvirker de eksekutive funktioner som evnen til



planlægning samt kontrol af adfærd og handlinger, dømmekraft, fleksibilitet i tankegang, evnen til at ændre strategier samt løbende at justere egen adfærd. Som konsekvens ses problemer med job, uddannelse, sociale relationer, søvn og en manglende evne til at interagere med samfundet.

Ansøger har indsendt sparsomt data fra PRISM-2, part 2 (opfølgningstid 8 uger fra baseline) på hhv. 6 patienter (i behandling med pegvaliase) og 3 patienter (seponeret fra pegvaliasebehandling, også benævnt 'placebo'-gruppe). En ændring i eksekutive funktioner er i den endelige ansøgning opgivet for tre eksekutive delelementer fra den neuropsykologiske test *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)*. Fagudvalget vurderer, på trods af at CANTAB er et relevant værktøj, at de tre udvalgte delelementer fra testen (RVP, SST og SWM) ikke udgør et tilstrækkeligt grundlag for at vurdere effekt af behandling på de eksekutive funktioner. For vedvarende opmærksomhed målt med RVP er det valgte test-enderpunkt i studiet *RVP Mean Response Latency (msec)* og ikke den konventionelle indikator for vedvarende opmærksomhed, som fagudvalget vurderer, er relevant at måle. Tilsvarende er der i studiet fra testen SST anvendt *SST Reaction Time (msec)* som test-enderpunkt, som fagudvalget ikke kan vurdere relevansen af i forhold til at måle inhibitorisk kontrol, som testen er tiltænkt. Kun test-enderpunktet fra SWM er fyldestgørende beskrevet.

Data viste en forbedring i scoren, men bedringen var ikke statistisk signifikant og herudover for lille til at være klinisk relevant. Det sparsomme datagrundlag og den selektive præsentation af data er overordnet set ikke tilstrækkeligt til at vurdere effektmålet eksekutive funktioner.

Sammenligning med restriktiv diæt

Ansøger har ikke indsendt komparative data vedr. eksekutive funktioner.

Sammenligning med LNAA

Ansøger har ikke indsendt komparative eller evaluerbare data vedr. eksekutive funktioner.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Værdien af pegvaliase til behandling af patienter over 16 år med PKU kan ikke kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder. Datagrundlaget er sparsomt og af meget lav kvalitet. Vurderingen er derfor forbundet med væsentlig usikkerhed og baseret på en kvalitativ gennemgang af data og fagudvalgets kliniske erfaring med behandling af PKU-patienter.

Datagrundlaget indikerer, at pegvaliase hos patienter, der har et tilstrækkeligt respons og tåler behandling, kan sænke blodniveauet af fenylalanin til kontrollerede niveauer vha. én daglig administration (injektion). Patienter kan herudover måske øge deres proteinindtag fra naturlige kilder. Effekterne af pegvaliase på patienternes livskvalitet, psykiatriske effekter og kognitive funktioner er ikke belyst. Herudover anser fagudvalget pegvaliasebehandlingen som bivirkningstung med risiko for alvorlige potentielt livstruende bivirkninger (anafylaktiske reaktioner og angioødem i hoved-/halsregion) og mildere bivirkninger, samt for langtidsbivirkninger – hvoraf betydningen endnu er ukendt. Fagudvalget vurderer, at der er et stort behandlingsfrafald af patienter inden for de første år. Det er ud fra datagrundlaget ikke muligt at anslå, hvor stor en andel patienter der vil kunne fortsætte behandling med pegvaliase livslangt.



Effekterne af komparatoren restriktiv diæt er ikke tilstrækkeligt belyst i kliniske studier. Restriktiv diæt udgør i dag klinisk praksis ud fra rationalet om, at et mindre indtag af fenylalanin ultimativt begrænser hjernens indhold af fenylalanin. Restriktiv diæt nedbringer dog ofte livskvaliteten hos hovedparten af patienterne.

Effekterne af komparatoren LNAA er trods sin almindelige anvendelse til patienter med PKU i Danmark stort set ikke belyst i kliniske studier. Det er fagudvalgets erfaring, at LNAA kan have nogen gavn som supplement hos patienter, der ikke kan følge en restriktiv diæt, men at patienternes livskvalitet ikke væsentligt bedres med LNAA.

Samlet set vurderer fagudvalget, at pegvaliase ser ud til at være et bedre behandlingsalternativ end både restriktiv diæt og LNAA for voksne patienter med moderat eller klassisk PKU, som tåler pegvaliase, og som har vedvarende effekt af behandlingen.

Baggrunden er, at pegvaliase hos nogle patienter kan sænke fenylalaninkoncentrationen i blodet til værdier under 600 $\mu\text{mol/L}$, og på den måde antages at forbedre patienternes livskvalitet og eksekutive funktioner og muligheder for at gennemføre uddannelse og for at have tilknytning til arbejdsmarkedet. Det kan også muliggøre en tilnærmelsesvis normalisering af patienternes kost, så diæten bliver mindre restriktiv, og mere protein kan indtages fra naturlige kilder. Effekterne på livskvalitet, eksekutive funktioner og neuropsykiatriske mål er utilstrækkeligt belyst for både pegvaliase og komparatorer.

Fagudvalget vurderer baseret på klinisk erfaring, at behandling med pegvaliase vil bidrage positivt til patienternes livskvalitet gennem forbedrede eksekutive funktioner og færre restriktioner. Fagudvalget anslår, at pegvaliasebehandling kan være relevant at opstarte hos ca. 100 patienter svarende til hovedparten af patienter, der i dag får LNAA, og halvdelen af patienter med klassisk PKU. Af disse forventes 30-40 % at ophøre behandling pga. bivirkninger, manglende effekt eller udfordringer med behandlingsadhærens.

6. Andre overvejelser

6.1 Metode for måling af blodkoncentration af fenylalanin

I Danmark måles blodkoncentrationen af fenylalanin i blodplasma. Fagudvalget har efterspurgt oplysninger fra ansøger omkring referenceværdier for måling af fenylalanin i serum, plasma og/eller stabiliseret blod (EDTA, Citrat, Heparin, Heparin-Na-Fluorid og Citrat-Na-Fluorid) før og efter behandling med pegvaliase. Herudover en oversigt over, hvilke assays der er anvendt til måling af ovenstående og baggrunden for valget herfor.

Ansøger oplyser, at fenylalaninkoncentrationen udelukkende blev målt i blodplasma (venøst blod) i PRISM-studierne. Der er ikke indsendt referenceværdier eller oplysninger om anvendte assays som efterspurgt i protokollen, og fagudvalget kan derfor ikke vurdere, om målemetode og referenceværdier er sammenlignelige med danske forhold. Tidspunktet for måling af fenylalanin i blodet blev i studierne typisk foretaget om morgenen inden administration af pegvaliase.



6.2 Kostmæssige restriktioner i de pivotale studier

Fagudvalget ønskede information om de kostmæssige instruktioner, som patienter blev underlagt i studiet inkl. eventuelle kosttilskud.

Ifølge ansøger blev patienter vejledt til at opretholde en stabil kost (naturligt proteinindtag) inden for $-/+10\%$ af baseline, medmindre fenylalaninniveauet blev for lavt. Patienterne blev behandlet med kosttilskuddet tyrosin, da tyrosin bliver en essential aminosyre, som kroppen ikke selv kan danne hos patienter på en fenylalaninfri kost, (500 mg tyrosintilskud 3 gange om dagen i hele studieperioden), men der var ingen yderligere kostmæssige instruktioner i de kliniske studier.

6.3 Administration af pegvaliase

Pegvaliase skal indledningsvist administreres ved ugentlige injektioner og herefter dagligt. Behandlingen forventes at være livslang. Fagudvalget ønskede en refleksion over eventuelle udfordringer ved administrationsvejen, f.eks. mulig indflydelse på adhærens til behandling.

Ifølge ansøger vil patienterne blive grundigt oplært i, hvordan pegvaliase skal administreres. Bl.a. skal en uddannet observatør være til stede de første 16 uger af behandlingen, og en epi-pen skal bæres af patienten som en sikkerhedsforanstaltning mod eventuelle anafylaktiske reaktioner.

6.4 Antistofudvikling mod pegvaliase

Antistofudvikling mod biologiske lægemidler kan manifestere sig som en aftagende (af ellers helt eller delvis opnået) effekt. Det kan betyde længere tid inden opnåelse af et gavnligt vedligeholdelsesniveau. Fagudvalget ønskede på denne baggrund oplysninger om eventuel antistofudvikling mod pegvaliase og den gennemsnitlige tid for opnåelse af vedligeholdelsesniveauet hos studiepopulationen.

Ifølge EPAR'en udviklede alle patienter i PRISM-studierne antistoffer (antidrug antibody; ADA) mod enten pegvaliase eller mod polyethylene glycol (PEG), som er indeholdt i lægemidlet. Effekten af ADA var forbigående og aftog inden for 2 uger, hvorefter der sås effekt af pegvaliase på niveau med patienter uden tilfælde af ADA-udvikling. Der var dermed ingen indikationer for at pegvaliase gradvist mistede virkning. Hos 70-80 % af patienterne blev der påvist neutraliserende antistoffer (Nab, der er i stand til at hæmme den enzymatiske aktivitet af pegvaliase). Generelt sås overfølsomhedsbivirkninger hyppigst hos patienter med de højeste antistofniveauer, men dette var ikke forudsigeligt for lægemidlets tolerabilitet. Ifølge EPAR'en er det ikke muligt at vurdere eventuelle langsigtede konsekvenser af antistofudvikling mod pegvaliase hos den enkelte patient.

6.5 Muligheder for normalisering af fenylalaninniveau i blodet

Fagudvalget ønskede informationer om, hvor stor en andel af patienterne, der nåede fenylalaninkoncentrationer mellem 120-360 $\mu\text{mol/L}$ og lavere for at vurdere, om lægemidlet har potentiale til helt at normalisere fenylalaninkoncentrationerne, jf. referenceværdier.



På baggrund af data er det efter fagudvalgets vurdering muligt at nedbringe fenylalaninkoncentrationerne hos ca. halvdelen af patienter med behandlingsrespons til et niveau, hvor der ikke blot er tale om en normalisering, men også en mulig mangeltilstand af fenylalanin (hypofenylalaninæmi). Dette er nærmere beskrevet i afsnit 5.1.4 *Effektestimater og kategorier, uønskede hændelser*.

6.6 Monitorering og seponering af pegvaliase

Monitorering

Den gennemsnitlige tid til et opnået vedligeholdelsesniveau (stabil dosering) af pegvaliase er ifølge ansøger ca. 8 måneder. Det er lang tid at administrere et lægemiddel inden at vurdere effekten, og for tidligere at kunne monitorere effekten af pegvaliase har fagudvalget opstillet følgende monitoreringsprocedure og seponeringskriterier, som lægger sig op ad praksis i det kliniske studie og proceduren ved vurdering af effekt for sapropterin.

Dosis af pegvaliase titreres langsomt op til 20 mg de første 24 uger, hvorefter dosis kan justeres op til 40 mg i løbet af de efterfølgende 16 uger.

Fagudvalget vurderer, at effekten skal monitoreres med gentagne fenylalaninmålinger over en længere periode. Derved får man et mere nuanceret grundlag at vurdere effekten på. Det er vigtigt, at patienten vejledes i at holde stabil kost (stabilt proteinindtag +/-10 % af baseline) og motionsvaner, i den periode effekten af pegvaliase vurderes – i praksis det første år af behandlingen.

Fagudvalget forventer, at behandling med pegvaliase forholdsvis hurtigt (hurtigere end efter 24 uger) vil påvirke fenylalaninniveauet i blodet, hvis patienten holder en stabil kost, og at effekten af pegvaliase derfor vil kunne vurderes tidligere i behandlingsforløbet. Halveringstiden af pegvaliase er 48 timer, og efter 10 dages dosering (5 halveringstider) vil pegvaliasekoncentrationen i princippet have nået steady-state. Dvs. at effekten af en op- eller nedtitrering i pegvaliase i forhold til fenylalaninkoncentrationen i blodet, under forudsætning af en stabil kost, først kan bedømmes tidligst 10 dage efter medicinjustering.

Fagudvalget vurderer, at følgende procedure vil være hensigtsmæssig for monitorering af effekt.

Det første år

Det første år måles patienternes fenylalanin hver anden uge. Efter ca. 10 uger måles fenylalaninkoncentrationen, og der indlægges et forløb på to uger, hvor fenylalaninkoncentrationen måles dagligt for at vurdere effekten af pegvaliase. Gennemsnittet af de 14 målinger skal vise en 20 % reduktion af fenylalanin i forhold til niveauet ved baseline.

Patienten følges herefter igen med blodprøver hver 14. dag. Efter 6-9 måneder (senest efter et år fra påbegyndt behandling) skal patienten have opnået et stabilt fenylalaninniveau under 600 $\mu\text{mol/l}$. Niveauet bestemmes efter 6-9 måneder ud fra 12 målinger (1 blodprøve om ugen i 12 uger), hvoraf mindst 8 målinger skal ligge under 600 $\mu\text{mol/l}$.

Efter første år

Efter det første år tages der blodprøver en gang om måneden livslangt, ligesom det er tilfældet ved diæt og behandling med LNAA. Ved ustabil fenylalaninniveau over 600 $\mu\text{mol/l}$ vurderes det,



om patienten skal følges mere tæt for at afveje behov for dosisjustering eller seponering pga. manglende effekt. Ved blodprøver, der viser subnormale niveauer af fenylalanin (under 30 $\mu\text{mol/l}$), vejledes patienterne i at regulere deres proteinindtag eller dosis af pegvaliase nedjusteres.

Seponering

Hvis der ikke er effekt (8 ud af 12 fenylalaninmålinger $< 600 \mu\text{mol/l}$) efter 40 uger i pegvaliasebehandling, og der er titreret op til max dosis på 40 mg eller ved intolerable bivirkninger, seponeres behandling.

Fagudvalget vurderer, at mellem 30-40 % af alle patienter, der opstarter behandling, vil skulle seponeres inden for det første år.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning udarbejdet af Medicinrådet på området.



8. Referencer

1. Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. I: *European Journal of Pediatrics, Supplement*. 2000.
2. Pearsen KD, Gean-Marton AD, Levy HL, Davis KR. Phenylketonuria: MR imaging of the brain with clinical correlation. *Radiology*. 1990;
3. de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: Review of hypotheses. *Mol Genet Metab*. 2010;
4. Ullrich K. Neurotransmitter positron emission tomographic-studies in adults with phenylketonuria, a pilot study. I: *European Journal of Pediatrics, Supplement*. 1996.
5. Martynyuk AE, Glushakov A V., Sumners C, Laipis PJ, Dennis DM, Seubert CN. Impaired glutamatergic synaptic transmission in the PKU brain. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2005.
6. Van Spronsen FJ, De Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, Van Rijn M. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: From theory to practice. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2010.
7. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev*. 2007;
8. DeRoche K, Welsh M. Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: Intelligence and executive function. *Dev Neuropsychol*. 2008;
9. Janos AL, Grange DK, Steiner RD, White DA. Processing speed and executive abilities in children with phenylketonuria. *Neuropsychology*. 2012;
10. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet (London, England)* [internet]. 2010;376(9750):1417–27. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20971365>
11. Bilder DA, Kobori JA, Cohen-Pfeffer JL, Johnson EM, Jurecki ER, Grant ML. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* [internet]. 2017;121(1):1–8. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.03.002>
12. Bilder DA, Noel JK, Baker ER, Irish W, Chen Y, Merilainen MJ, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria. *Dev Neuropsychol* [internet]. 2016;41(4):245–60. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1080/87565641.2016.1243109>
13. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* [internet]. 2010;99(SUPPL.):S59–63. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.182>
14. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: Hidden disabilities - A review. *Mol Genet Metab* [internet]. 2010;99(SUPPL.):S64–7. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.183>
15. Pietz J, Dunckelmann R, Rupp A, Rating D, Meinck HM, Schmidt H, et al. Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1998;
16. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Koledova E, et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis* [internet]. 2015;10(1):1–14. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0294-x>
17. Huijbregts SCJ, Bosch AM, Simons QA, Jahja R, Brouwers MCGJ, De Sonnevile LMJ, et al. The impact of metabolic control and tetrahydrobiopterin treatment on health related quality of life of patients with early-treated phenylketonuria: A PKU-COBESO study. *Mol Genet Metab* [internet]. 2018;125(1–2):96–103. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.07.002>
18. Bik-Multanowski M, Didycz B, Mozrzymas R, Nowacka M, Kaluzny L, Cichy W, et al. Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(SUPPL. 2):415–8.



19. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, Vollmer I, Windt E, Vetter B, et al. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):747–56.
20. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(9):743–56.
21. Burton BK, Jones KB, Cederbaum S, Rohr F, Waisbren S, Irwin DE, et al. Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* [internet]. 2018;125(3):228–34. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.09.006>
22. Kennedy Centret. PKU forskning [internet]. [citeret 2. maj 2019]. Tilgængelig fra: <http://www.kennedy.dk/default.aspx?id=139>
23. Bayat A, Møller LB, Lund AM. Diagnostics and treatment of phenylketonuria. *Ugeskrift for læger*. 2015.
24. Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, François B, Michiels L, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: Classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet*. 1998;
25. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. 2017;12(1):1–56.
26. Campistol J, Feillet F, Giżewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;5(September 2017):743–56.
27. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*. 1999;
28. Moats RA, Moseley KD, Koch R, Nelson M. Brain Phenylalanine Concentrations in Phenylketonuria: Research and Treatment of Adults. I: Pediatrics. 2003.
29. Rupp A, Kreis R, Zschocke J, Slotboom J, Boesch C, Rating D, et al. Variability of blood-brain ratios of phenylalanine in typical patients with phenylketonuria. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;
30. van Vliet D, van der Goot E, Bruinenberg VM, van Faassen M, de Blaauw P, Kema IP, et al. Large neutral amino acid supplementation as an alternative to the phenylalanine-restricted diet in adults with phenylketonuria: evidence from adult Pah-enu2 mice. *J Nutr Biochem*. 2018;
31. van Vliet D, van der Goot E, van Ginkel WG, van Faassen MHJR, de Blaauw P, Kema IP, et al. The Benefit of Large Neutral Amino Acid Supplementation to a Liberalized Phenylalanine-Restricted Diet in Adult Phenylketonuria Patients: Evidence from Adult Pah-Enu2 Mice. *Nutrients*. 2019;
32. Van Vliet D, Bruinenberg VM, Mazzola PN, Van Faassen MHJR, De Blaauw P, Pascucci T, et al. Therapeutic brain modulation with targeted large neutral amino acid supplements in the Pah-enu2 phenylketonuria mouse model. *Am J Clin Nutr*. 2016;
33. Van Vliet D, Bruinenberg VM, Mazzola PN, Van Faassen MHJR, De Blaauw P, Kema IP, et al. Large neutral amino acid supplementation exerts its effect through three synergistic mechanisms: Proof of principle in phenylketonuria mice. *PLoS One*. 2015;
34. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: An MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab*. 2007;
35. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Grechanina E, Novikov P, McDonald JD, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis*. 2006;
36. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina AB, Burlina AP, Braga C, et al. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: Effect on blood phenylalanine. *J Inherit Metab Dis*. 2007;



37. Lou H. LARGE DOSES OF TRYPTOPHAN AND TYROSINE AS POTENTIAL THERAPEUTIC ALTERNATIVE TO DIETARY PHENYLALANINE RESTRICTION IN PHENYLKETONURIA. *The Lancet*. 1985.
38. Harding CO, Amato RS, Stuy M, Longo N, Burton BK, Posner J, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab* [internet]. 2018;124(1):20–6. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.003>
39. Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab* [internet]. 2018;124(1):27–38. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.006>
40. Zori R, Ahring K, Burton B, Pastores GM, Rutsch F, Jha A, et al. Long-term comparative effectiveness of pegvaliase versus standard of care comparators in adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2019;
41. Burlina AP, Cazzorla C, Massa P, Polo G, Loro C, Gueraldi D, et al. Large neutral amino acid therapy increases tyrosine levels in adult patients with phenylketonuria: A long-term study. *Nutrients*. 2019;
42. Scala I, Riccio MP, Marino M, Bravaccio C, Parenti G, Strisciuglio P. Large neutral amino acids (Lnaas) supplementation improves neuropsychological performances in adult patients with phenylketonuria. *Nutrients*. 2020;
43. Lou HC, Lykkelund C, Gerdes AM, Udesen H, Bruhn P. Increased vigilance and dopamine synthesis by large doses of tyrosine or phenylalanine restriction in phenylketonuria. *Acta Paediatr Scand*. 1987;
44. Yano S, Moseley K, Azen C. Large neutral amino acid supplementation increases melatonin synthesis in phenylketonuria: A new biomarker. *J Pediatr*. 2013;
45. Yano S, Moseley K, Azen C. Melatonin: a new biomarker to reflect brain serotonin metabolism in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2012;
46. BioMarin. Endelig ansøgning vedr. pegvaliase. 2021;



9. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende fenylketonuri

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Allan Bayat <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Lars Bender <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
<i>Kan ikke udpege kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Midtjylland
Ulrike Dunkhase-Heinl <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Har ikke specialet</i>	Region Sjælland
<i>Kan ikke udpege kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Jette Lyngholm Nielsen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Christina Gade <i>1. reservelæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Bitten Aagaard <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Helle Merete Dissing <i>Patient/Patientrepræsentant</i>	Danske patienter
Laura Hoffenzits Kristensen <i>Patient/Patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Sammensætning af fagudvalg

Christine Melsted Jørgensen
Klinisk diætist

Inviteret af formanden

Lise Lykke Thomsen
Speciallæge i pædiatri

Inviteret af formanden

Richardt Møllegaard Jepsen
Specialpsykiolog i børne- og ungdomspsykiatri

Inviteret af formanden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. marts 2021	Godkendt af Medicinrådet