

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

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	09.03.2020
Ikrafttrædelsesdato	10.03.2020
Dokumentnummer	74518
Versionsnummer	1.1

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 10. marts 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål.....	5
4	Baggrund.....	5
4.1	Nuværende behandling	7
4.2	Pegvaliase.....	8
5	Kliniske spørgsmål	8
5.1	Klinisk spørgsmål	8
5.2	Valg af effektmål	9
5.2.1	Kritiske effektmål	10
5.2.2	Vigtige effektmål	11
5.3	Litteratursøgning	13
6	Databehandling og analyse	13
7	Andre overvejelser	14
8	Referencer	16
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	19
10	Versionslog	21
11	Bilag 1. Søgestreng	22

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Palynziq
Generisk navn	Pegvaliase
Firma	BioMarin
ATC-kode	A16AB19
Virkningsmekanisme	Pegvaliase er et rekombinant enzym, som omdanner fenylalanin til ammoniak og <i>trans</i> -kaneltsyre, som elimineres primært via leveren.
Administration/dosis	Pegvaliase findes i 2,5, 10 og 20 mg opløsning til subkutan injektion. Den anbefalede induktionsdosis er 2,5 mg administreret én gang om ugen i fire uger. Herefter titreres dosis gradvist op baseret på tolerabilitet, til der opnås fenylalanin-koncentration i blodet (serum) på 120 til 600 mikromol/l. Vedligeholdelsesdosis er individuelt tilpasset sådan, at patienten opnår kontrol med fenylalanin-koncentrationen, indregnet patientens indtag af protein via kosten og tolerabiliteten overfor pegvaliase. Den anbefalede maksimale dosis er 60 mg dagligt.
EMA-indikation	Pegvaliase er indiceret til behandling af patienter med fenylketonuri (PKU) i alderen 16 år og ældre, som har utilstrækkelig kontrol af fenylalanin i blodet (fenylalaninniveau i blodet på mere end 600 mikromol/l) på trods af forudgående anvendelse af tilgængelige behandlingsmuligheder. Pegvaliase modtog markedsføringstilladelse i maj 2019.
Accelerated assessment	Nej
Orphan drug	Ja
Conditional approval	Nej
Øvrige indikationer	Ingen

2 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: *European Medicines Agency*

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

HR: *Hazard ratio*

LNAA: *Large neutral amino acids*

OR: *Odds ratio*

PAH: Fenylalanin hydroxylase

PKU: Fenyلكetonuri

POMS: *Profile of Mood States*

RR: Relativ risiko

WHOQOL: *World Health Organization Quality of Life*

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af pegvaliase som mulig standardbehandling af patienter med fenylketonuri (PKU). I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende pegvaliase modtaget den 30. april 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af pegvaliase sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem pegvaliase og komparatorer af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

Fenylketonuri (PKU) er en medfødt stofskiftedefekt med autosomal recessiv arvegang. PKU skyldes mangel på funktionelt fenylalanin hydroxylase (PAH), som er et leverenzym involveret i omdannelsen af aminosyren fenylalanin til tyrosin. Fenylalanin indgår i alle kostens proteiner, og ved manglende omdannelse ophobes fenylalanin i blod og væv. Fenylalanin transporteres aktivt over blodhjernebarrieren via et aminosyretransport-protein og ved forhøjet fenylalaninkoncentration i blodbanen øges transporten ind i hjernen, hvor forhøjede mængder fenylalanin 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 glutaminerige system [5]
- påvirkning af proteinproduktionen i hjernen [3].

Udover den skadelige virkning af fenylalanin 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 (microcefali), 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 fenylalaninkoncentrationen 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 ellers normalt 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 mikromol/l)
- moderat PKU (900-1.200 mikromol/l)
- mild PKU (600-900 mikromol/l)
- mild hyperfenylalaninæmi (< 600 mikromol/l) [24].

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

Fagudvalget vurderer, at det i praksis vil være voksne patienter med moderat og klassisk PKU, der har den største risiko for ikke at kunne nedbringe deres fenylalaninkoncentration i blodet til under 600 mikromol/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.

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 mikromol/l. Alle patienter monitoreres livslangt ved at indsende en selvadministreret blodprøve til det behandlende center med posten. Patienter tilbydes en neuropsykologisk vurdering med test af eksekutive funktioner én gang årligt.

4.1 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 mikromol/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 mikromol/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 mikromol/l. Overskrides den nedre grænse på 900 mikromol/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 og pasta og brød uden at veje det. Brugen af LNAA i behandlingen af PKU er især 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 ikke endnu 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 opnår en acceptabel sygdomskontrol, øget livskvalitet, forbedret niveau af neurotransmittere i hjernen og en bedre

adhærens til behandling [31,37]. 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.

4.2 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 mikromol/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 transkaneltsyre, 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 mikromol/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.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål

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 fenylalanin i blodet?

Population

Patienter med moderat eller klassisk PKU i alderen 16 år og ældre med ukontrollabelt niveau af fenylalanin i blodet.

Intervention

Pegvaliase.

Komparator

- Restriktiv diæt
- Semifri diæt i kombination med LNAA.

Effektmål

Effektmålene fremgår af tabel 1 og er beskrevet i afsnit 5.3.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den mindste klinisk relevante forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant, og de valgte effektmåls kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring fra baseline på PKU-QOL for hvert delelement (kvalitativ gennemgang pr. delelement)	10 point for hvert delelement
Uønskede hændelser	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel, der ophører behandling	10 %-point
			Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser inkl. bivirkninger	<i>Ikke relevant</i>
Fenylalaninkoncentration	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel, der opnår et kontrolleret niveau i blodet over 6 måneder fra start af vedligeholdelsesdosis	15 %-point
			Andel, der opnår et kontrolleret niveau i hjernen over 6 måneder fra start af vedligeholdelsesdosis	15 %-point
Naturligt proteinindtag	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel der kan øge deres naturlige proteinindtag til 40 g.	10 %-point
			Andel der kan øge deres naturlige proteinindtag til 70 g.	10 %-point
Psykiatriske effekter	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	ADHD-RS-IV, <i>inattention</i> (investigator-rated version)	Ansøger bedes redegøre for den mindste klinisk relevante forskel
			POMS	
Eksekutive funktioner	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	BRIEF-V	Ansøger bedes redegøre for den mindste klinisk relevante forskel

Hvor ikke andet er opgivet under beskrivelsen af de enkelte effektmål, ønskes længst mulig opfølgningstid.

5.2.1 Kritiske effektmål

Livskvalitet

Livskvaliteten for patienter med PKU er påvirket af kostrestriktionerne (og følgevirkningerne heraf), som sjældent er detaljeret beskrevet i generiske værktøjer til måling af livskvalitet. Livskvaliteten for PKU-patienter målt med generiske værktøjer kan ligge misvisende tæt på baggrundsbefolkningens [38]. Derfor ønsker fagudvalget, at livskvaliteten for voksne patienter med PKU (≥ 16 år) opgøres ved hjælp af et sygdomsspecifikt instrument til måling af livskvalitet, PKU-QOL [39]. Dette værktøj er selvrapporeret og er inddelt i fire domæner med spørgsmål, der afdækker patientens symptomer (12 spørgsmål), patientens diæt og kosttilskud (23 spørgsmål), patientens dagligdag med PKU (12 spørgsmål) og patientens følelser i relation til PKU (18 spørgsmål). Hvert svar giver fra 0-4 point, og scoren fra hvert domæne transformeres, så den ligger på 0-100, hvor en mediane score på 25 indikerer en lille påvirkning (*mild impact*) [39]. Jo højere score, jo lavere livskvalitet. Der er ikke beskrevet nogen mindste klinisk relevant forskel i litteraturen. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 point mellem den gennemsnitlige score for hver gruppe opgjort pr. delement [38]. På grund af usikkerheden om den mindste klinisk relevante forskel vil vurderingen også basere sig på en kvalitativ gennemgang af forskellene for hvert delement.

I det tilfælde, at data ikke kan leveres for PKU-QOL, og til trods for at fagudvalget finder generiske værktøjer til måling af livskvaliteten hos patienter med PKU suboptimal, vil fagudvalget acceptere livskvalitet opgjort efter WHO's generiske livskvalitetsinstrument WHOQOL-100 [40]. Til sammenligning med andre generiske instrumenter til måling af livskvalitet, som EQ-5D og SF-36, kan WHOQOL-100, udover at inkludere fysisk og social funktion, psykisk og alment helbred i sin måling, også afdække kognitiv funktion af psykosocial karakter. Værktøjet består af seks domæner og 100 spørgsmål (pointscore 1-5 pr. spørgsmål), hvor der opnås en samlet score pr. domæne, og en score, der relaterer sig til den overordnede livskvalitet og helbredstilstand på tværs af domæner. Højere score angiver bedre livskvalitet. Fagudvalget finder, at især det psykosociale element af WHOQOL-100 er passende for populationen. WHOQOL-100 er tidligere anvendt til at teste livskvaliteten hos voksne patienter med PKU [41] og patienter med andre arvelige metaboliske sygdomme [42], men fagudvalget finder ikke, at det gennem disse studier er muligt at fastsætte en brugbar mindste klinisk relevant forskel. Angives data for WHOQOL-100 ønsker fagudvalget resultaterne opgjort specifikt for domænet, der måler psykosocial funktion ledsaget af en fyldestgørende argumentation fra ansøger for en mindste klinisk relevant forskel.

For livskvalitet gælder, at livskvalitet ønskes opgjort som ændring fra behandlingsstart til minimum seks måneder efter behandling.

Uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker, at data for sikkerhed opgøres som behandlingsophør i kombination med en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og bivirkninger. Der synes at være store individuelle forskelle i præferencer til behandling, og hvor godt patienter adhærer til behandling, som ikke nødvendigvis afspejles af sygdomsgrad og symptomer. Derfor ønsker fagudvalget også en opgørelse af årsager til behandlingsophør.

Fagudvalget ønsker at foretage en kvalitativ gennemgang af alle uønskede hændelser og bivirkninger med øget opmærksomhed på eventuelle immunologiske effekter, effekter af forhøjede niveauer af mikronæringsstoffer pga. ensidig diæt, anafylaksiske reaktioner, smerter i leddene og allergiske reaktioner. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i behandlingsophør mellem grupperne er klinisk relevant.

5.2.2 Vigtige effektmål

Fenylalaninkoncentration

For høj koncentration af fenylalanin og for lav koncentration af andre neutrale aminosyrer i hjernen antages at påvirke hjernens vækst og funktion. I klinikken monitoreres PKU ved at bestemme blodniveau af fenylalanin. Fagudvalget fremhæver, at fenylalaninkoncentrationen i blodet er et surrogatmål for fenylalaninkoncentrationen målt i cerebrospinalvæsken, som dog kun kan undersøges med rygmarsvpunktur eller ved MR-spektroskopi af hjernen, og som ikke anvendes i klinisk praksis til monitorering af PKU-patienter. Fagudvalget vurderer, at effektmålet *fenylalaninkoncentration* er vigtigt i forhold til at kunne belyse effekten af pegvaliase og ønsker effektmålet opgjort både ved målinger af fenylalanin i blodet og i hjernen. Fagudvalget fremhæver, at det anbefalede maksimale niveau i blodet på 600 mikromol/l er bestemt ud fra et estimat, som beskrives i de europæiske guidelines fra 2017 [20], men at der kun er sparsom evidens til at belyse et sådan klinisk relevant blodniveau. Koncentrationen af fenylalanin i hjernen er vigtig i forbindelse med sammenligningen med LNAA-behandling, da blodniveauet af fenylalanin her ikke vil være retvisende.

Fagudvalget bemærker, at niveauerne af fenylalanin i blodet fluktuerer over tid, og at kontrol af blodniveau ret beset bør vurderes på mere end én måling. Fagudvalget ønsker derfor data for det gennemsnitlige niveau for hver patient målt seks gange over seks måneder fra tiden, hvor et vedligeholdelsesniveau er opnået og herefter data for gennemsnittet af gennemsnittet (*mean of means*) mellem grupperne. Ca. 35 % af populationen med moderat eller klassisk PKU vurderes med nuværende behandling at opnå niveauer under 600 mikromol/l. Fagudvalget fastsætter den mindste klinisk relevante forskel til 15 %-point, hvilket svarer til, at ca. 20 flere patienter opnår kontrol med deres fenylalaninniveau.

Naturligt proteinindtag

Fagudvalget vurderer, at der er store udfordringer ved at følge den krævede restriktive diæt, og deres erfaring er, at der ofte er et proportionelt forhold mellem patienternes livskvalitet og graden af diætrestriktion. Patienternes naturlige proteinindtag kan måles ved kostregistreringer eller kostanamnese. Voksne med PKU indtager ca. 10 gram naturligt protein om dagen ved en restriktiv diæt. Til sammenligning indtager voksne uden PKU ifølge DTU fødevarerinstitutionen i gennemsnit 88 gram protein (mænd 101 gram versus kvinder 76 gram). Fagudvalget finder det klinisk relevant, at patienterne kan spise en semifri diæt, uden at fenylalaninniveauet overstiger 600 mikromol/l. Det svarer til et indtag på ca. 40-50 gram protein om dagen fra naturlige kilder. Derfor ønsker fagudvalget effektmålet opgjort som andel af patienterne, der øger deres proteinindtag til 40 gram fra naturlige kilder, som mål for en lempeligere diæt og færre restriktioner i patienternes hverdag. Med den restriktive diæt opfylder ingen af patienterne dette. For patienter, der behandles med LNAA, forventes hovedparten at opfylde dette. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 %-point.

Fagudvalget ønsker også, at ansøger belyser potentialet for, at patienterne lever helt fri af diætrestriktioner og proteintilskud. For at undgå proteintilskud skal patienterne indtage ca. 70 gram protein om dagen. Derfor ønsker fagudvalget også andelen af patienter, der kan øge deres proteinindtag fra naturlige kilder til 70 gram om dagen. Den mindste klinisk relevante forskel er 10 %-point.

Psykiatriske effekter

Psykiatriske komplikationer er i udgangspunktet reversible hos voksne og inkluderer depression, fobier og angst. Fagudvalget ønsker psykiatriske effekter opgjort som ADHD-symptomer og humørrelaterede symptomer som angst, depression og vrede.

Investigator-rated Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD RS-IV) er et værktøj til måling af uopmærksomhed og hyperaktivitet/impulsivitet hos voksne med ADHD. Underskalaen uopmærksomhed (*inattention*) er undersøgt i en *post hoc*-analyse af voksne med PKU og vurderes relevant for patienter med PKU [43]. ADHD RS-IV har den fordel, at symptomer og virkningen af symptomer rapporteres af forsøgslederen fremfor patienten selv, idet fuld selvbevidsthed om symptomer og virkninger af disse symptomer kan være problematisk hos voksne med PKU. Der er ikke beskrevet en mindste klinisk relevant forskel for patienter med PKU, men den mindste klinisk relevante forskel mellem to behandlinger er undersøgt i patienter med ADHD og er for ADHD-RS total score på 6,6 [44]. På grund af usikkerheden om den mindste klinisk relevante forskel for PKU-patienter på subskalaen *inattention* ønsker fagudvalget resultaterne opgjort specifikt for subskalaen, ledsaget af en fyldestgørende argumentation for en mindste klinisk relevant forskel i gennemsnitlig ændring i score fra baseline mellem grupperne samt en angivelse af niveauet for en normal opmærksomhedsfunktion.

Patienters humør inklusive angst og aggressiv adfærd kan evalueres ved brug af et standardiseret spørgeskema kaldet *Profile of Mood States* (POMS) [45,46] som foreslået af ansøger. Spørgeskemaet belyser humør inden for følgende fem kategorier: Angst (*tension*), depression, aggressiv adfærd (*anger*), vigør og træthed (*fatigue*). Fagudvalget er ikke bekendt med POMS, men har vurderet, at det kan anvendes, såfremt ansøger kan redegøre for, om kategorierne *tension* og *anger* er ækvivalent med angst og aggressiv adfærd. Høj POMS-score afspejler dårligere humør-relaterede effekter sammenlignet med en lav score. Spørgeskemaet er ofte anvendt, hurtigt administreret og kan udfyldes af andre end patienten selv, f.eks. af en pårørende. Fagudvalget vurderer, at en bedring af sygdomskontrol som resultat af et blodfenylalaninniveau under 600 mikromol/l også bør resultere i, at patienten eller pårørende/omgivelser oplever bedring i patientens humør inklusive omfanget af angst og aggressiv adfærd. Ansøger bedes redegøre for den mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalget ønsker disse effektmål opgjort som ændring fra behandlingsstart til tre måneder og seks måneder efter behandling.

Eksekutive funktioner

Eksekutive funktioner involverer evnen til at generere effektive måder at håndtere nye opgaver og situationer på. Eksekutive funktioner kan måles med spørgeskemaer og dels med neuropsykologiske tests. Fordelen ved sidstnævnte er objektiviteten, mens fordelene ved spørgeskemaet er generaliserbarhed til eksekutive funktioner i dagligdagslivet, som fagudvalget finder relevant for populationen.

Fagudvalget ønsker eksekutive funktioner hos voksne opgjort ved hjælp af spørgeskemaet *Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Voksne* (BRIEF-V). BRIEF-V er et velafprøvet og pålideligt spørgeskema, der omfatter en total score samt to underordnede indekser og en række subskalaer. Herved er det muligt at generere en relativ detaljeret profil over behandlingseffekt på eksekutive funktioner som f.eks. impulshæmning, monitorering, arbejds hukommelse, emotionel kontrol, planlægning/organisering, initiering osv.

Nogle patienter kan have reduceret indsigt i egne eksekutive funktioner, og BRIEF-V findes derfor i to versioner, der udfyldes parallelt: en version til selvrapportering og en ekstern bedømmerversion. For at kunne vurdere effekten ønsker fagudvalget at se data for, hvor mange patienter der opnår det samme niveau som baggrundsbefolkningen for intervention og komparatorer. Fagudvalget ønsker, at ansøger redegør for niveauerne med nuværende behandling.

Såfremt data ikke kan leveres opgjort med BRIEF-V, ønsker fagudvalget eksekutive funktioner opgjort ved hjælp af en test af arbejds hukommelse og planlægningsevne. Fagudvalget vurderer, at eksekutive delelementer fra den neuropsykologiske test *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) er bedst til formålet. CANTAB er et valideret instrument, der er velbeskrevet i litteraturen (<https://www.cambridgecognition.com/>). Eftersom behandlingen med lægemidlet er indiceret til en

population med et bredt aldersspænd (≥ 16 år), finder fagudvalget, at CANTAB har den fordel, at testen er sensitiv over for alderens indvirkning på de eksekutive funktioner. Der kan i øvrigt forventes en re-test-effekt (læringseffekt) ved gentagen testning, som fagudvalget ønsker, der tages højde for i afrapporteringen.

5.3 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor pegvaliase er sammenlignet direkte med komparatorerne.

Sekretariatet fandt følgende artikel, som er relevant, og som kan anvendes til direkte sammenligningen med den ene komparator for flere af de definerede effektmål:

- Thomas et al. 2018. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab.* 124(1):27-38.
- Harding et al. 2018. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab.* 2018 May;124(1):20-26.

Virksomheden skal derfor søge efter yderligere studier, der kan belyse sammenligningen med den anden komparator (LNAA) og de effektmål der ikke belyses i de ovennævnte artikler. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparatorer.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Artiklerne skal være i overensstemmelse med det kliniske spørgsmål. Studier med andre populationer og studier der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske effektmål ekskluderes.

6 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

7 Andre overvejelser

I Danmark måles blodkoncentrationen af fenylalanin i blodplasma. Fagudvalget ønsker oplysninger fra ansøger omkring referenceværdier for måling af phenylalanin i serum, plasma og/eller stabiliseret blod (EDTA, Citrat, Heparin, Heparin-Na-Fluorid og Citrat-Na-Fluorid) før og efter behandling med pegvaliase, såfremt disse oplysninger findes. Herudover en oversigt over, hvilke assays der er anvendt til måling af ovenstående og baggrunden for valget herfor. Fagudvalget påpeger, at blodniveauet bør måles om morgenen inden eventuel morgenmad, og beder ansøger angive, hvilke retningslinjer der har været udstukket for måling af blodniveauet i studiepopulationen, inkl. om blodniveauet har været målt i kapillærblod eller veneblod. Formålet med disse oplysninger er at kunne vurdere, om de biokemiske data og referenceværdier er sammenlignelige med danske forhold, idet indikationen for pegvaliase er bundet op på blodniveauet af fenylalanin. Fagudvalget finder, at biokemiske data og referenceværdierne er afhængige af valg af assay og typen af blodopsamling samt døgnvariation af fenylalaninkoncentration i blodet.

Fagudvalget ønsker information om de kostmæssige instruktioner, som patienter blev underlagt i studiet inkl. eventuelle kosttilskud. Baggrunden herfor er at vurdere, om der er overensstemmelse mellem studiepopulationen og danske patienter.

Lægemidlet administreres ved ugentlige injektioner, og behandlingen forventes at være livslang. Fagudvalget ønsker en refleksion over eventuelle udfordringer ved administrationsvejen, f.eks. mulig indflydelse på adhærens til behandling. Herudover refleksion over om der er udsigter til selvadministration.

Fagudvalget er bekendt med, at antistofudvikling mod biologiske lægemidler kan forekomme, og at denne hændelse kan manifestere sig som en aftagende (af ellers helt eller delvis opnået) effekt. Selvom antistofudvikling er bedst undersøgt ved behandling med monoklonale antistoffer, er der indikationer på, at patienter også kan udvikle antistoffer mod polyethylene glycol (PEG), som er indeholdt i pegvaliase [47]. Det kan betyde en langsommere indsættende effekt og dermed længere tid inden opnåelse af et gavnligt vedligeholdelsesniveau. Fagudvalget ønsker på denne baggrund oplyst, om en potentiel antistofudvikling mod pegvaliase har været undersøgt i studiet. Herudover den gennemsnitlige tid for opnåelse af vedligeholdelsesniveauet hos studiepopulationen.

Fagudvalget ønsker om muligt informationer om, hvor stor en andel af patienterne, der opnår fenylalaninkoncentrationer mellem 120-360 mikromol/l og lavere for at vurdere, om lægemidlet har potentiale til helt at normalisere fenylalaninkoncentrationerne, jf. referenceværdier.

I det tilfælde, at ansøger leverer sparsom evidens på de i protokollen efterspurgte data, vil fagudvalget gennemgå evidensen narrativt.

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)*. 2010;376(9750):1417–27.
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*. 2017;121(1):1–8.
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*. 2016;41(4):245–60.
13. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2010;99(SUPPL.):S59–63.
14. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: Hidden disabilities - A review. *Mol Genet Metab*. 2010;99(SUPPL.):S64–7.
15. Pietz J, Dunkelmann 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*. 2015;10(1):1–14.
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*. 2018;125(1–2):96–103.
18. Bik-Multanowski M, Didycz B, Mozrzyk 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.* 2018;125(3):228–34.
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. Guldborg 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. 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.* 2015;10:80.
39. Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, et al. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:59.
40. Group TW. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med.* 1998;46:1569–85.
41. Cazzorla C, Cegolon L, Burlina AP, Celato A, Massa P, Giordano L, et al. Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with Phenylketonuria. *BMC Public Health.* 2014;
42. Cazzorla C, Del Rizzo M, Burgard P, Zanco C, Bordugo A, Burlina AB, et al. Application of the WHOQOL-100 for the assessment of quality of life of adult patients with inherited metabolic diseases. *Mol Genet Metab.* 2012;
43. Wyrwich KW, Auguste P, Yu R, Zhang C, Dewees B, Winslow B, et al. Evaluation of Neuropsychiatric Function in Phenylketonuria: Psychometric Properties of the ADHD Rating Scale-IV and Adult ADHD Self-Report Scale Inattention Subscale in Phenylketonuria. *Value Health.* 2015;18(4):404–12.
44. Zhang S, Faries DE, Vowles M, Michelson D. ADHD Rating Scale IV: psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2005;14(4):186–201.
45. ten Hoedt AE, de Sonnevile LMJ, Francois B, ter Horst NM, Janssen MCH, Rubio-Gozalbo ME, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(1):165–71.
46. Wald FD, Mellenbergh GJ. De verkorte versie van de Nederlandse vertaling van de Profile of Mood States (POMS) [The shortened version of the Dutch translation of the Profile of Mood States (POMS)]. *Ned Tijdschr voor Psychol en haar Grensgebieden* 4. 1990;5(2):86–90.
47. Hong L, Wang Z, Wei X, Shi J, Li C. Antibodies against polyethylene glycol in human blood: A literature review. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2020;102:106678.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende fenyktonuri

Formand	Indstillet af
Allan Bayat Afdelingslæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Lars Bender Overlæge	Region Nordjylland
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Midtjylland
Ulrike Dunkhase-Heinl Overlæge	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege en kandidat, da regionen ikke har specialet</i>	Region Sjælland
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Jette Lyngholm Nielsen Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Christina Gade 1. reservelæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Bitten Aagaard Overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Christine Melsted Jørgensen Klinisk diætist	Inviteret af formanden
Lise Lykke Thomsen Speciallæge i pædiatri	Inviteret af formanden
Helle Merete Dissing Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Laura Hoffenzits Kristensen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Eksterne personer, som har bidraget til arbejdet	
Richardt Møllegaard Jepsen Seniorforsker, Ph.D., Specialpsykolog i børne- og ungdomspsykiatri	Udpeget af formanden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

Sekretariatets arbejdsgruppe:
Snezana Djuriscic (projekt- og metodeansvarlig)
Karen Kleberg Hansen (projektdeltager)
Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskordinator)
Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker)
Jesper Skov Neergaard/Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)
Annemette Anker Nielsen (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	4. juni 2020	Opdatering af fagudvalgets sammensætning med bidrag af ekstern ekspertise
1.0	09.03.2020	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag 1. Søgestreng

PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Sæt	Søgetermer	Kommentarer
1	Phenylketonurias[mh]	Population
2	Phenylalanine hydroxylase/df[mh]	
3	phenylketonuria*[tiab] OR PKU[tiab]	
4	((phenylalanine hydroxylase[tiab] OR PAH[tiab]) AND deficiency[tiab])	
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	
6	pegvaliase[nm]	Lægemiddel
7	pegvaliase[tiab] OR Palynziq* [tiab]	
8	#5 AND (#6 OR #7)	Population + lægemiddel
9	Amino Acids, Neutral[mh]	(Diæt m.)
10	large neutral amino acid*[tiab] OR LNAA*[tiab]	LNAA
11	#5 AND (#9 OR #10)	Population + LNAA
12	#8 OR #11	Samlet søgning

CENTRAL, Cochrane Library <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

Sæt	Søgetermer	Kommentarer
1	[mh Phenylketonurias]	Population
2	(phenylketonuria* OR PKU):ti,ab,kw	
3	((phenylalanine hydroxylase OR PAH) NEAR/5 deficiency):ti,ab,kw	
4	#1 OR #2 OR #3	
5	(pegvaliase OR Palynziq*):ti,ab,kw	Lægemiddel
6	#4 AND #5	Population + lægemiddel
7	[mh "Amino Acids, Neutral"]	(Diæt m.)
8	("large neutral amino acid" OR "large neutral amino acids" OR LNAA*):ti,ab	LNAA
9	#4 AND (#7 OR #8)	Population + LNAA
10	#6 OR #9 in Trials	Samlet søgning