

Pegvalias vid fenylketonuri

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2018-11-14

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Pegvalias (tidigare rAvPAL-PEG eller BMN165) är en enzymsubstitutionsbehandling vid fenylketonuri (PKU) framtagen av BioMarin. Enligt registreringsansökan är dess indikation vuxna med PKU som, trots behandling med nuvarande behandlingsmetoder, har en fenylalaninkoncentration i blodet på $>600 \mu\text{mol/L}$ [1]. Pegvalias fick status som sär-läkemedel av EMA i januari 2010 [2].

Pegvalias består av en genetiskt modifierad form av enzymet fenylalaninammoniaklyas (PAL), som härstammar från *Anabaena variabilis* och produceras i *Escherichia coli* [3]. För att minska immunogeniciteten är enzymet sammanlänkat med polyetylenglykol (PEG) [4]. Pegvalias utövar sin effekt genom att bryta ned fenylalanin till ammoniak och transcinnamat. Transcinnamat skiljs sedan ut i urinen i form av hippursyra [5]. Pegvalias ersätter därmed det vid PKU defekta enzymet fenylalaninhydroxylas (PAH), och bidrar till att minska de toxiska förhöjda nivåerna av fenylalanin som kan uppstå vid PKU.

Pegvalias administreras subkutant en gång dagligen. I USA är substansen godkänd i doserna 2,5, 10, 20 samt 40 mg. De två lägsta doserna är avsedda för introduktion och upptrappning av läkemedlet, medan de två högre doserna är för underhållsbehandling [6].

Förväntat godkännande

Registreringsansökan lämnades in till den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i mars 2018. Ett godkännande skulle kunna bli aktuellt i början av 2019.

Kliniskt behov och patientpopulation

PKU är en ärftlig, medfödd ämnesomsättningssjukdom orsakad av mutationer i genen som kodar för enzymet PAH. PAH behövs för att kroppen ska kunna omvandla aminosyran fenylalanin till tyrosin, varför man vid PKU får en upphopning av fenylalanin. Vissa mutationer leder till att patienten helt saknar funktionellt PAH medan andra mutationer ger upphov till ett enzym med viss kvarvarande aktivitet. Detta styr i sin tur nivåerna av fenylalanin hos den enskilda patienten. Höga halter av fenylalanin skadar hjärnan, och utan behandling utvecklar barn med PKU en allvarlig hjärnskada [7]. Den vuxna hjärnan är inte lika känslig, men det är

inte helt klarlagt vilka konsekvenser höga halter av fenylalanin har hos vuxna. I studier på vuxna med PKU har symptom såsom påverkan på exekutiva funktioner, uppmärksamhet, humör samt kognitiv förmåga rapporterats. Studier har även visat att vissa symptom kan förbättras när nivåerna av fenylalanin sjunker. Det finns ingen evidens för att förhöjda nivåer av fenylalanin leder till bestående skador hos vuxna [8].

I Sverige föds cirka 5 barn per år, eller cirka 5 barn per 100 000 nyfödda, med PKU [7]. Sedan screeningen av nyfödda startade i Sverige år 1965, har runt 340 barn med PKU upptäckts. Omkring 440 personer i Sverige lever idag med sjukdomen, varav cirka 250 personer är över 18 år [9]. Hur många av de vuxna som har en fenylalaninkoncentration på $>600 \mu\text{mol/L}$, trots nuvarande behandlingsmetoder, är oklart.

Den dietbehandling som idag är den huvudsakliga behandlingsmetoden vid PKU är krävande och många patienter klarar inte att strikt följa den rekommenderade behandlingsstrategin [8]. Vidare har inte alla patienter effekt av det redan godkända läkemedlet sapropterin (Kuvan) [10, 11]. Således finns ett behov av ytterligare behandlingsalternativ vid PKU och efterfrågan av pegvalias, inte minst från patienterna, väntas vara stor.

Förskrivarkategori

Specialistläkare som arbetar med medfödda metabola sjukdomar.

Rekommenderad behandling idag

Målet med all behandling vid PKU är att patienterna ska utveckla och upprätthålla en normal neurokognitiv och psykosocial förmåga. Koncentrationen av fenylalanin är det bästa surrogatmättet och bör kontrolleras regelbundet. Sedan 2017 finns en europeisk behandlingsriktlinje för PKU, som råder om att alla patienter med fenylalanin $>600 \mu\text{mol/L}$ bör behandlas. Barn under 12 år samt gravida bör behandlas vid $>360 \mu\text{mol/L}$, med ett rekommenderat intervall på $120\text{-}360 \mu\text{mol/L}$. För vuxna icke-gravida rekommenderas ett intervall på $120\text{-}600 \mu\text{mol/L}$. Då det saknas evidens för att det är säkert att avsluta behandlingen hos vuxna, rekommenderas att alla patienter med PKU behandlas livslångt [8].

Den grundläggande behandlingen vid PKU består av en strikt diet, som initieras så snart diagnosen är fastställd. Dieten innebär att intaget av fenylalanin, och därmed protein, minimeras. Fenylalanin är dock en essentiell aminosyra och små mängder behövs för att barn ska växa och utvecklas normalt. Även i vuxen ålder är det nödvändigt att få i sig en viss mängd fenylalanin. Intaget individanpassas därför utifrån sjukdomens svårighetsgrad, så att varje patient ska få i sig en lagom mängd utan att toxiska nivåer uppstår. Alla livsmedel som innehåller protein bör mätas eller vägas, och med stöd av dietist planeras patientens diet. Det är också viktigt att patienterna äter på regelbundna tider. För att motverka brist på övriga aminosyror ges en specialtillverkad aminosyrablandning, fri från fenylalanin. Blandningen bör utgöra patienternas huvudsakliga proteinkälla och bör intas i samband med dagens alla måltider. Dess sammansättning kan variera, och beroende på innehåll ges tillskott av olika vitaminer, fettsyror och spårämnen [7, 8].

Som komplement till dietbehandlingen kan vuxna patienter behandlas med långkedjiga neutrala aminosyror (LNAA). De anses bland annat verka genom att konkurrera med fenylalanin om dess transport över blod-hjärnbarriären och om dess upptag i tarmen, och därmed ge minskade nivåer av fenylalanin. Det finns dock inte tillräckligt med evidens för att använda LNAA rutinemässigt och den har inte studerats på barn under tolv år eller på gravida [8].

Sedan 2008 är läkemedlet sapropterin (Kuvan) godkänt för behandling av vuxna och barn med PKU. Läkemedlet är förmånsberättigat sedan hösten 2017, för patienter som visat tillfredsställande svar på behandlingen. Sapropterin är en syntetisk form av det naturligt förekommande ämnet 6R-BH₄, en kofaktor till PAH. Genom att tillsätta sapropterin kan aktiviteten hos det defekta PAH-enzymet öka, vilket ger minskade nivåer av fenylalanin [12]. För att patienten ska ha effekt av läkemedlet krävs dock en viss aktivitet i PAH-enzymet, varför behandlingen inte är aktuell för alla patienter med PKU. I studier har andelen patienter som svarar på behandlingen varit ca 20-56 % [11, 13].

Enzymsubstitution med pegvalias är ett nytt behandlingsalternativ vid PKU och ersätter inte något av de redan befintliga behandlingsalternativen ovan.

Klinisk effekt

Totalt har pegvalias studerats i en fas I- [14], fyra fas II- [15-18] och två fas III-studier [19, 20]. Av dessa är en fas II- [18] och en fas III-studie pågående [20]. De övriga är registrerade som avslutade på www.clinicaltrials.gov. Fas I-studien, delar av den pågående fas II-studien samt fas III-studierna finns publicerade [14, 21-23]. Data från övriga fas II-studier är hämtade från posterpresentationer [24, 25]. Nedan följer en beskrivning av ett urval av studierna, för ytterligare och mer detaljerad information, se tabell 1-3.

I fas I-studien fick deltagarna (n=25) en engångsdos med pegvalias, i eskalerade doser från 0,001 till 0,1 mg/kg. Hos de fem deltagarna med den högsta doseringen påvisades en tillfällig sänkning av fenylalaninkoncentrationen [14]. I två av fas II-studierna gavs behandling med pegvalias i doseringen 0,001-0,1 mg/kg/vecka (n=40) respektive 0,6-0,8 mg/kg/dag (n=16) [24]. Dessa doseringar ledde inte till optimala nivåer av fenylalanin. Baserat på fas II-resultaten togs den strategi för introduktion och dosupptrappning av pegvalias fram, som senare användes i fas III-studierna [25].

Pegvalias har studerats i två fas III-studier; PRISM 1 och efterföljande PRISM 2, se figur 1. PRISM 2 består av fyra delstudier där del 1, 3 och 4 är öppna studier utan kontrollgrupp. Resultaten presenteras deskriptivt utan signifikanstest. Delstudierna syftar till att undersöka bl.a. kinetik, farmakodynamik, långtidsbehandling samt en individanpassad dosering. Även PRISM 1 är en öppen parallellgruppsstudie utan kontrollgrupp, med deskriptiva resultat. I studien undersöks läkemedlets effekt och säkerhet vid introduktion, dosupptrappning och underhållsdosering. Totalt screenades 261 patienter inför PRISM 1, varav samtliga inkluderades. Deltagarna randomiserades till att få behandling med 20 (n=131) eller 40 (n=130) mg pegvalias per dag. Det tog i genomsnitt 11,5 (n=103) samt 14 (n=92) veckor innan måldosen på 20 respektive 40 mg uppnåddes. Inga data på fenylalaninkoncentrationen vid uppnådd måldos redovisas [23].

Den fjärde och pågående delstudien av PRISM 2 studerar långtidseffekter av pegvalias. I en artikel från 2018 redovisas befintliga data, från både PRISM 1 och 2, fram till september 2016. Då var 169 (65 %) av de ursprungliga 261 deltagarna fortfarande aktiva i studien och erhöll behandling. Bland dem som lämnat studien hade 44 stycken (15 % av studiepopulationen) gjort det på grund av biverkningar. I artikeln redovisas inga signifikanstester. Författarna presenterar värden från 0, 12 och 24 månader för fenylalanin i blod, födointag (protein, aminosyrablandning, fenylalanin) och neuropsykiatriska skalor. Dock presenteras genomgående vid 12 (n=164) och 24 månader (n=51) enbart medelvärden (SD) på uppenbart icke-normalfördelade variabler. Dessa data är därför av ringa värde vid effektvärdering [23].

Del 2 av PRISM 2 är en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindad och behandlings-upphörande studie (randomised discontinuation trial, RDT). Deltagarna randomiserades 2:1 till att fortsätta med pegvalias i den upptriterade dosen, 20 respektive 40 mg, eller till att få placebo i motsvarande dos. Det primära effektmåttet var förändring i fenylalaninkoncentration. För att inkluderas i RDT-studien skulle deltagarna ha uppnått måldos på 20 respektive 40 mg, samt uppnått en sänkning i fenylalaninkoncentrationen på ≥ 20 % jämfört med sina pegvalias-naiva värden. Studien inkluderade 86 (33 %) av de ursprungliga 261 deltagarna i PRISM 1. De övriga 175 deltagarna inkluderades inte på grund av ett flertal orsaker. Bland annat hade 54 deltagare hade redan avbrutit under PRISM 1, 4 deltagare valde att inte påbörja PRISM 2 och 55 deltagare uppfyllde inte inklusionskriterierna. Många hann heller inte inkluderas innan RDT-studien stängde. Studiens resultat baseras således på en mycket selekterad grupp patienter. Vid studiestart var medelvärdet för fenylalaninkoncentrationen 504 (0-1721) $\mu\text{mol/L}$ i gruppen som fick fortsätta med pegvalias och 536 (0-1318) $\mu\text{mol/L}$ i gruppen som randomiserades till placebo. Efter åtta veckor hade fenylalaninnivåerna ökat med i genomsnitt 950 $\mu\text{mol/L}$ i gruppen som fick 20 mg placebo och med 665 $\mu\text{mol/L}$ i gruppen som fick 40 mg placebo. Motsvarande värde för gruppen som fortsatte med sin måldos pegvalias var 26 $\mu\text{mol/L}$, $p > 0,0001$. De sekundära utfallsmåtten i RDT-studien undersökte påverkan på humör, uppmärksamhet och förvirring. Här användes skattningsinstrumenten Profile of Mood States (POMS), den för PRISM-studierna framtagna PKU-POMS, de delar av PKU-POMS som fokuserar på förvirring samt ADHD RS-IV IA, som fokuserar på brist på uppmärksamhet. Det gjordes även en substudie, med nio deltagare, som undersökte förändring i vissa exekutiva funktioner. Samtliga sekundära utfallsmått, inklusive substudien, resulterade i icke-signifikanta skillnader mellan grupperna [22].

Ingen studie har undersökt hur pegvalias påverkar patienternas kosthållning. PRISM-studierna hade inga specifika kostrestriktioner, utöver att deltagarna skulle bibehålla sin kost under studiens gång. Då deltagarna inkluderades i PRISM 1 åt 149 av dem (57 %) fenylalaninfri aminosyraersättning och 41 deltagare (16 %) följde en proteinreducerad diet ($>75\%$ av proteinintaget via aminosyraersättningen) [6]. Vid studiestart var totalt proteinintag i median 62,6 g/dag, proteinintag från mat 29,9 g/dag och från aminosyrablandning 16,8 g/dag.

Kliniska observanda

Pegvalias har jämförts med placebo enbart i RDT-studien. Alla deltagare i RDT-studien har dock tidigare behandlats med pegvalias. Därför kan det inte uteslutas att vissa biverkningar även i RDT-studiens placebogrupp är orsakade av pegvalias.

Överkänslighetsreaktioner (HAE) är vanliga vid behandling med pegvalias [21, 23, 24]. I PRISM-studierna var frekvensen HAE 15,6 per personår under behandlingsmånad 0-6, och 4,0 per personår efter månad 6 och framåt. De flesta HAE var av mild till måttlig karaktär och merparten av deltagarna förbättrades utan dosjustering. Mest rapporterade HAE var artralgi, hudutslag och klåda [23].

Bland de 285 deltagare i studieprogrammet som följde den introduktion och dosupptrappning som gällde i PRISM-studierna, utvecklade 26 deltagare (9 %) totalt 37 anafylaktiska reaktioner. Frekvensen var högre under introduktion och dosupptrappning (0,15 episoder per personår) än vid underhållsbehandling (0,04 per personår). De flesta reaktionerna inträffade inom det första behandlingsåret, men det förekom även fall efter behandling i upp till 2,3 år. Arton av de 26 drabbade deltagarna reexponerades för pegvalias. Av dessa utvecklade fem deltagare nya anafylaktiska reaktioner. Tjugotvå av 285 deltagare (8 %) utvecklade totalt 45 episoder med angioödem, som inte hade samband med anafylaxi [6].

Under PRISM-studierna kompletterades studieprotokollet med följande åtgärder för att minska risken för allvarliga överkänslighetsreaktioner; 1) större möjlighet för behandlare att justera dosen, 2) premedicinering med histamin 1- och histamin 2 antagonister samt antipyretika under introduktion och dosupptrappning, 3) patienterna försågs med adrenalinpenna, 4) patienterna utbildades i att identifiera och hantera symtom på överkänslighetsreaktioner och 5) observatör närvarande vid läkemedelsadministrering under de första 16 veckorna. Efter att åtgärderna implementerats rapporterades inga, enligt Browns kriterier, svåra systemiska överkänslighetsreaktioner (hypoxi, hypotoni eller neurologisk påverkan) [23, 26]. Innan dessa förändringar införts hade två sådana reaktioner inträffat. Däremot noterades, efter åtgärderna, ett högre totalantal av övriga akuta systemiska överkänslighetsreaktioner, elva jämfört med tidigare sex reaktioner. Åtgärderna medförde heller ingen minskning av antalet rapporterade HAE. Det var dock färre deltagare som under det första halvåret avbröt studien på grund av biverkningar, från 15,4% (22/143) till 5,9 % (7/118) av deltagarna [23]. En möjlig orsak är att doserna i större grad kunde ändras i samband med biverkningar. Det bör noteras att det var färre deltagare som påbörjade behandlingen efter att åtgärderna implementerades, 118 jämfört med 143 deltagare.

I studierna kontrollerades en rad parametrar rörande immunogenicitet; PAL immunoglobulin (Ig) M och IgG, PEG IgM och IgG samt neutraliserande antikroppar (NAb). I en studie noterades att HAE var mer vanligt under de första sex månaderna av behandlingen, då nivåerna av PAL IgM samt PEG IgM och IgG var som högst [21]. Det uppmättes ingen läkemedelsspecifik IgE i samband med de akuta systemiska överkänslighetsreaktionerna [21, 23, 24]. Hos 249 av 284 deltagare (88 %) som fick pegvalias detekterades NAb vid minst ett tillfälle [6]. I PRISM-studierna utvecklades NAb främst under den tredje behandlingsmånaden, därefter låg titern stabilt under den fortsatta behandlingen [23]. Ett högre antikroppssvar för alla antikroppar, inklusive NAb, var associerat med en lägre pegvaliaskoncentration samt med en högre koncentration av fenylalanin [6].

Milda till måttliga biverkningar av allmän karaktär, så som ledvärk, huvudvärk, generella hudreaktioner eller reaktion på injektionsstället, var vanligt förekommande i studierna på pegvalias. De flesta var övergående och krävde ingen dosjustering eller åtgärd [21, 23, 24]. Samtliga deltagare i PRISM-studierna rapporterade minst en biverkning som bedömdes vara relaterad till pegvalias. Biverkningsfrekvensen var högre under de första sex månaderna av behandlingen, 58,6 biverkningar per personår jämfört med 19,4 efter 6 månaders behandling och framåt. Sistnämnda data baseras dock på ett mindre antal, 210 jämfört med 261 deltagare. Frekvensen av allvarliga biverkningar (SAE), sett under hela studien, var 0,2 SAE per personår [23].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

En fas II-studie är pågående [18]. Det är en öppen, prospektiv, långtidsstudie där samtliga deltagare (n=68) tidigare har medverkat i någon av de övriga fas II-studierna. I interimdata från 2016, då 37 deltagare fortfarande var aktiva i studien, finns data på upp till fem års behandling med pegvalias. Mediankoncentrationen av fenylalanin hos de 19 deltagarna som då hade fått behandling i fem år var 626 µmol/L (min 1, max 2444) [21].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Det tycks inte finnas några ytterligare substanser som inom snar framtid kan komma att godkännas för behandling vid PKU. Nyligen registrerades en fas I/IIa studie på www.clinicaltrials.gov som undersöker den syntetiska substansen SYN1618, en genetiskt modifierad probiotika [27]. Substansen intas per oralt och är verksamt i tarmen där den bryter

ned fenylalanin till bland annat transcinnamat. Prekliniska studier på mus och icke-humana primater har visat att SYN1618 kan leda till sänkta nivåer av fenylalanin. SYN1618 har fått status som säräkemedel av FDA och beviljades ”Fast Track designation” av FDA i april 2018 [28, 29]. Sedan 2011 finns även en fas I/II-studie på levercellstransplantation vid PKU registrerad. Studien är dock pausad då det söks efter ytterligare finansiering [30]. Vidare har genterapi vid PKU undersökts i ett flertal prekliniska studier [31].

Pris

Det finns inget fastslaget pris för pegvalias i Sverige. Då preparatet kan bli aktuellt som receptläkemedel kan företaget, om läkemedlet godkänns, förväntas lämna in en ansökan till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV.

I USA är listpriset för substansen 267 000 US dollar per år, men den faktiska årskostnaden väntas bli 129 000 US dollar [32].

Kostnadmässiga och andra konsekvenser för vården

De patienter som är aktuella för behandling med pegvalias, har inte tidigare haft tillgång till någon läkemedelsbehandling för sin sjukdom. Pegvalias ersätter således inget läkemedel tidigare godkänt på denna indikation. Pegvalias ersätter inte heller den dietbehandling som många av patienterna följer idag. I takt med sjunkande fenylalaninnivåer kan det dock bli aktuellt att justera kosten, vilket bör göras i samråd med dietist. Således kan behovet av dietistkontakt öka för dessa patienter. Det kommer även, framförallt initialt, vara ett ökat behov för uppföljning av patienterna. I dagläget kontrolleras vuxna patienter med PKU vid ett metabolt center vid ett av landets universitetssjukhus. Det är rimligt att även behandlingen med pegvalias ska hållas till dessa centra. Så snart behandlingen är etablerad bör dock den regelbundna provtagningen kunna fortlöpa på liknande sätt som idag, utan några större resursförändringar.

De åtgärder som infördes i PRISM-studierna för att minska akuta systemiska överkänslighetsreaktioner, torde följas även i kliniken. För patienter som inte har någon som kan närvara vid injektionen, kan det således bli aktuellt att ta läkemedlet på vårdcentralen under de första månaderna av behandlingen. Vidare behöver patienterna läras upp i att själva administrera läkemedlet.

Uppföljningsmöjligheter

Sedan 2013 finns ett register för medfödda metabola sjukdomar i Sverige, RMMS. PKU ingår i registret och 2016 rapporterades täckningsgraden för PKU vara cirka 30 % [33]. Genom att registrera samtliga patienter som behandlas med pegvalias i RMMS, kan behandlingen följas upp på både grupp- och individnivå. Den viktigaste surrogatmarkören, koncentration av fenylalanin, finns redan med i RMMS. I registret noteras även en rad patientrapporterade utfallsmått. Dessa inkluderar mått på sjukdomssymtom, funktionsförmåga samt hälsa/hälsorelaterad livskvalitet, vilka med fördel kan användas för att utvärdera effekten av pegvalias. Då det endast är en begränsad mängd patienter som exponerats för substansen bör även biverkningar noga registreras, med ett extra fokus på de akuta systemiska överkänslighetsreaktionerna.

Andra marknader

I USA finns pegvalias registrerat som läkemedel sedan 24 maj 2018, under namnet Palynziq [34].

Troliga framtida försäljningsargument

Det viktigaste försäljningsargumentet torde vara att pegvalias sänker nivåerna av fenylalanin och därmed kan hjälpa den stora andel av patienter som med dagens behandling inte når målvärdena.

Det är viktigt att komma ihåg att ingen av studierna undersökt om patienter som behandlas med pegvalias kan lätta på den krävande dietbehandlingen. Inga statistiskt signifikanta effekter på neuropsykiatriska symtom har heller visats. Detta kan därför inte användas som försäljningsargument men det är möjligt att hypoteser inom dessa områden kommer att lyftas fram.

Författare

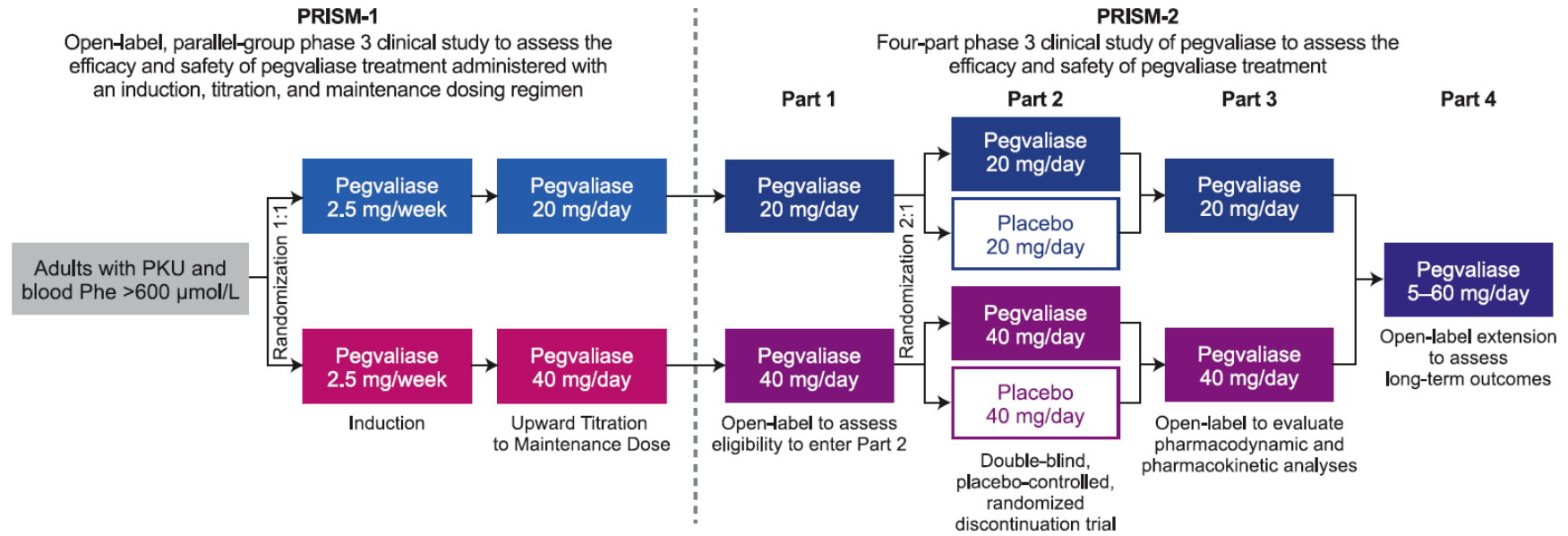
Lisa Lundberg, ST-läkare i klinisk farmakologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Anna Eriksson, överläkare i klinisk farmakologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga jäv föreligger.

Figur 1. Översikt över PRISM 1 och PRISM 2 [23].



Tabell 1. Översikt över fas III-studier

	PRISM 1 [19, 23]	Del 1, PRISM 2 [20, 23]	Del 2, PRISM 2 (RDT) [20, 22]	Del 3, PRISM 2 [20, 23]	Del 4, PRISM 2 [20, 23]
Studietyper	Öppen, randomiserad, icke-kontrollerad, parallellgrupp.	Öppen, randomiserad, icke-kontrollerad, parallellgrupp.	Dubbelblindad, randomiserad, placebo-kontrollerad, behandlingsupphörande.	Öppen, randomiserad, icke-kontrollerad, parallellgrupp.	Öppen långtidsstudie.
Antal deltagare	261	152	86	82	190 ^a
Inklusionskriterier (urval)	Vuxna med PKU som inte tagit pegvalias tidigare. Fenylalanin >600 µmol/L vid screening och som medelkoncentration de senaste 6 månaderna. Eventuell neuropsykiatrisk medicinering stabil de senaste 8 veckorna. Stabilt proteinintag under studien.	Vuxna med PKU som genomgått PRISM 1 eller PAL-003. Stabilt dos pegvalias de senaste två veckorna. Stabilt proteinintag under studien.	Vuxna med PKU som genomgått del 1 av PRISM 2. Minskning i fenylalanin-koncentrationen på ≥20% jämfört med det pegvalias-naiva värdet.	Vuxna med PKU som genomgått del 2 av PRISM 2.	Vuxna med PKU som genomgått någon av de tidigare delarna av PRISM-studierna.
Exklusionskriterier (urval)	Behandling med sapropterin inom 2 veckor eller LNAA inom 2 dagar före studiestart. Användning av injektionsläkemedel innehållande PEG ^b under studien eller inom 3 månader före studiestart.	Behandling med något läkemedel (inklusive LNAA) mot PKU inom 2 dagar före intag av studieläkemedlet. Användning av injektionsläkemedel innehållande PEG ^b under studien eller upp till 3 månader före studiestart.			
Behandling	Introduktion och upptrappning till 20 mg (n=131) eller 40 mg (n=130) pegvalias per dag.	20 eller 40 mg pegvalias per dag.	20 (n=14) eller 40 (n=14) mg placebo, 20 (n=29) eller 40 (n=29) mg pegvalias per dag.	20 eller 40 mg pegvalias per dag.	Individuell dosering, 5-60 mg pegvalias per dag.
Uppföljning	4 veckor introduktion, 5-30 veckor upptrappning, 24-36 veckor underhållsdos	13 veckor	8 veckor	6 veckor	Upp till 212 veckor
Bortfall	54	30 ^c			
Bortfall pga. biverkning	29	11 ^c			

a. Patienter som inte kvalificerade för nästa steg i studieprogrammet överfördes direkt till del 4 av PRISM 2.

b. PEG, Polyetenglykol.

c. Del 4 av PRISM 2 är pågående.

Tabell 2. Resultat fas III-studier

	PRISM 1 och 2^a [19, 20, 23]	Del 2 PRISM 2, RDT [20, 22]
Primärt utfallsmått	Säkerhet och tolerabilitet.	Förändring i fenylalaninkoncentration ^{b, c} .
Resultat primärt utfallsmått	40 deltagare (15 %) avbröt pga. biverkningar. 12 deltagare (5 %) utvecklade totalt 17 akuta systemiska överkänslighetsreaktioner. 47 deltagare (18 %) rapporterade om totalt 61 SAE. 244 deltagare (93,5 %) utvecklade HAE. Under PRISM 1 uppnådde 103 av 131 (79 %) dosen 20 mg per dag och 92 av 130 (71 %) dosen 40 mg per dag.	Placebo 20 mg: 949,8 µmol/L (760,4–1 139,1). Placebo 40 mg: 664,8 µmol/L (465,5–864,1). Pegvalias ^d : 26,5 µmol/L (-68,3–121,3). P<0,0001 för pegvalias mot båda placebogrupper.
Sekundärt utfallsmått (urval)	Fenylalaninkoncentration. Kartläggning av proteinintag samt ADHD-symtom hos pegvalias-naiva patienter. Förändring av kognitiva symtom, påverkan på humöret samt proteinintag under studierna.	Förändring i: ADHD RS-IV IA för de med initialt >9 poäng, ADHD RS-IV IA, POMS, PKU-POMS samt delar av PKU-POMS som mäter förvirring ^{c, d} .
Resultat sekundärt utfallsmått (urval)	Initial medelkoncentration av fenylalanin: 1 233 µmol/L (n=261). Medelkoncentration efter 12 respektive 24 månader: 565 (n=164) och 311 (n=51) µmol/L. Initialt medelvärde (SD) på ADHD RS-IV: 9,8 (6,1) (n=253). Medelvärde efter 12 respektive 24 månader: 5,0 (4,9) (n=178) och 4,5 (4,7) (n=89). Initialt medelvärde (SD) på PKU-POMS: 15,9 (13,3) (n=170). Medelvärde efter 12 respektive 24 månader: 8,5 (12,5) (n=181) och 6,6 (12,6) (n=90).	ADHD RS-IV IA >9 poäng: Pegvalias (samtliga) vs 20 mg placebo: 4,7 (-0,19–9,5; P=0,06). Pegvalias (samtliga) vs 40 mg placebo: 2,8 (-2,0–7,5; P=0,24). ADHD RS-IV: Pegvalias (samtliga) vs 20 mg placebo: 0,5 (-2,1–3,1; P=0,7). Pegvalias (samtliga) vs 40 mg placebo: 1,6 (-1,2–4,5; P=0,25). PKU-POMS: Pegvalias (samtliga) vs 20 mg placebo: -3,1 (-10,3–4,1; P=0,40). Pegvalias (samtliga) vs 40 mg placebo: 0,08 (-7,6–7,8; P=0,98).

a. Del 4 av PRISM 2 är pågående.

b. Redovisas med least squares mean change. 95 % konfidensintervall.

c. Modified intent to treat; endast de som uppnått ≥20 procentig sänkning av fenylalaninkoncentrationen sedan uppstart med pegvalias ingår i effektresultaten.

d. Deltagarna med pegvalias slogs samman till en grupp.

Tabell 3. Översikt över fas II-studier

	PAL-002 [15, 24]	PAL-004 [16, 24]	165-205 [17, 25]	PAL-003^a [18, 21]
Studietyp	Öppen, prospektiv, icke-kontrollerad, icke-randomiserad, multicenter.	Öppen, prospektiv, icke-kontrollerad, icke-randomiserad, multicenter.	Öppen, prospektiv, icke-kontrollerad, randomiserad, multicenter.	Öppen, prospektiv, icke-kontrollerad, icke-randomiserad, multicenter.
Antal patienter	40	16	24	68
Inklusionskriterier (urval)	Patienter med PKU med fenylalanin >600 µmol/L vid screening eller som medelkoncentration de senaste tre åren. Ej svarat på behandling med sapropterin eller inte använt sapropterin de senaste sex månaderna.	Patienter med PKU med fenylalanin >600 µmol/L vid screening och som medelkoncentration de senaste sex månaderna. Ej svarat på behandling med sapropterin eller inte använt sapropterin de senaste fyra månaderna.	Patienter med PKU med fenylalanin >600 µmol/L vid screening och som medelkoncentration de senaste sex månaderna. Ej svarat på behandling med sapropterin eller inte använt sapropterin de senaste fyra månaderna.	Tidigare genomfört någon av de övriga studierna på pegvalias. Kunna upprätthålla en stabil diet under studien.
Exklusionskriterier (urval)	Användning av injektionsläkemedel innehållande PEG ^b under studien eller inom 3 månader före studiestart.	Tidigare exponering för pegvalias. Användning av injektionsläkemedel innehållande PEG ^b under studien eller inom 3 månader före studiestart.	Tidigare exponering för pegvalias. Användning av injektionsläkemedel innehållande PEG ^b under studien eller inom 3 månader före studiestart.	Användning av injektionsläkemedel innehållande PEG ^b under studien. Tidigare reagerat med systemiska symtom (ex. angioödem, anafylaxi) mot andra PEG-innehållande substanser.
Behandling	Viktbaseerade doser från 0,001-0,1 mg/kg/dag. Administrerades en gång per vecka.	Doser från 0,06-0,8 mg/kg/dag. Administrerades 5 dagar per vecka.	Gr. 1: Introduktion under 4-8 veckor med 2,5 mg per vecka, därefter upptrappning till effektiv dos, följt av underhållsbehandling. Administrerades 1-5 gånger i veckan. Gr. 2: 8 mg som bolusdos därefter minst 3 veckors paus innan upptrappning till underhållsdos. Administrerades 1-5 gånger i veckan.	Individuell dosering baserat på säkerhet och målnivå för fenylalanin (60-600 µmol/L). Medeldoseringen var 26,2 (17,9) mg per dag.
Uppföljningstid	Introduktion 8 veckor. Dosupptrappning 8 veckor.	13 veckor.	24 veckor.	I interrimdata från 2016 finns data på upp till 5 års behandling. ^a
Bortfall, antal	3	1	Data saknas.	20 ^a

Bortfall orsakat av biverkning, antal	1	0	Data saknas.	2 ^a
AE^b, antal (%)	40 (100 %)	16 (100 %)	Data saknas.	68 (100 %) ^a
SAE^b	2 (5 %)	1 (6,3 %)	Data saknas.	11 (16,2 %) ^a
HAE^b	31 (77,5 %)	16 (100 %)	Data saknas.	62 (91,2 %) ^a
Primär utfallsvariabel	Fenylalaninkoncentration i blodet.	Fenylalaninkoncentration i blodet.	Fenylalaninkoncentration i blodet.	Fenylalaninkoncentration i blodet.
Resultat primär utfallsvariabel	Doseringarna var inte tillräckliga för att uppnå betydande sänkningar i fenylalaninkoncentrationen.	Initialt minskade fenylalaninkoncentrationen men pga. hög frekvens av HAE justerades doserna och fenylalanin steg åter.	Data saknas.	59 deltagare (86,7 %) uppnådde fenylalanin ≤ 600 $\mu\text{mol/L}$. 58 deltagare (85,2%) uppnådde fenylalanin ≤ 360 $\mu\text{mol/L}$. Mediankoncentrationen av fenylalanin hos de 19 deltagare som fått behandling i 5 år var 626 $\mu\text{mol/L}$ (min 1, max 2444). ^a
Sekundär utfallsvariabel	Säkerhet, immunogenicitet, farmakokinetik.	Säkerhet, immunogenicitet, farmakokinetik.	Säkerhet, immunogenicitet, farmakokinetik.	Säkerhet, antikroppsrespons, farmakokinetik.
Resultat sekundär utfallsvariabel (där data finns)	Se biverkningar. Ingen korrelation mellan antikroppspositivitet och HAE.	Se biverkningar. Ingen korrelation mellan antikroppspositivitet och HAE.	Data saknas.	Se biverkningar. Ingen korrelation mellan IgE positivitet och anafylaxi eller HAE. ^a

a. Baseras på interimdata från 2016, studien är pågående.

b. PEG, polyetenglykol; AE, adverse event; SAE, serious adverse event; HAE, hypersensitivity adverse event.

Referenser

1. BioMarin Press release. *European Medicines Agency (EMA) Accepts BioMarin's Marketing Application for Pegvaliase MAA for Treatment of Phenylketonuria (PKU)*. March 28 2018 [cited 2018-04-10]; Available from: <http://investors.biomin.com/2018-03-28-European-Medicines-Agency-EMA-Accepts-BioMarins-Marketing-Application-for-Pegvaliase-MAA-for-Treatment-of-Phenylketonuria-PKU>.
2. European Medicines Agency. *Public summary of opinion on orphan designation*. 24 February 2010. [cited 20180507]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/02/WC500074731.pdf.
3. Sarkissian, C.N., et al., *Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(52): p. 20894-9.
4. Bell, S.M., et al., *Formulation and PEGylation optimization of the therapeutic PEGylated phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria*. PLoS One, 2017. **12**(3): p. e0173269.
5. Hoskins, J.A., S.B. Holliday, and A.M. Greenway, *The metabolism of cinnamic acid by healthy and phenylketonuric adults: a kinetic study*. Biomed Mass Spectrom, 1984. **11**(6): p. 296-300.
6. Palynziq (pegvaliase-pqpz). Label. May 2018; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761079s000lbl.pdf.
7. Larsson A., A.J., Nergårdh R. *Fenylketonuri*. 2013-12-18 [cited 2018-04-12]; 6.2:[Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/fenylketonuri>.
8. van Wegberg, A.M.J., et al., *The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment*. Orphanet J Rare Dis, 2017. **12**(1): p. 162.
9. Rolf Zetterström, Centrum för medfödda metabola sjukdomar, Personlig kontakt (20180504).
10. Levy, H.L., et al., *Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study*. Lancet, 2007. **370**(9586): p. 504-10.
11. Trefz, F.K., et al., *Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Pediatr, 2009. **154**(5): p. 700-7.
12. Kuvan (sapropterin). SPC. 2017-06-22 [cited 2018-04-19]; Available from: www.fass.se.
13. Burton, B.K., et al., *The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study*. J Inherit Metab Dis, 2007. **30**(5): p. 700-7.
14. Longo, N., et al., *Single-dose, subcutaneous recombinant phenylalanine ammonia lyase conjugated with polyethylene glycol in adult patients with phenylketonuria: an open-label, multicentre, phase I dose-escalation trial*. Lancet, 2014. **384**(9937): p. 37-44.
15. www.clinicaltrials.gov. NCT00925054 Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Efficacy, & Tolerability of Multiple Doses of rAvPAL-PEG in Subjects With PKU. [cited 20180501]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00925054?term=rAvPAL-PEG+OR+pegvaliase+OR+BMN165&phase=1&rank=3>.

16. [www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). *NCT01212744 Safety, Tolerability, and Efficacy Study of rAvPAL-PEG Administered Daily in Subjects With Phenylketonuria (PKU)*. [cited 20180501]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212744?term=rAvPAL-PEG+OR+pegvaliase+OR+BMN165&phase=1&rank=1>.
17. [www.clinicaltrial.gov](https://clinicaltrials.gov). *NCT01560286 A Study to Evaluate Subcutaneously Administered rAvPAL-PEG in Patients With Phenylketonuria for 24 Weeks*. [cited 20180501]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01560286?term=rAvPAL-PEG+OR+pegvaliase+OR+BMN165&phase=1&rank=2>.
18. [www.clinicaltrial.gov](https://clinicaltrials.gov). *NCT00924703 Long-Term Extension of Previous rAvPAL-PEG Protocols in Subjects With PKU (PAL-003)*. [cited 20180501]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00924703?term=rAvPAL-PEG+OR+pegvaliase+OR+BMN165&phase=1&rank=4>.
19. www.clinicaltrial.gov. *NCT01819727. An Open-Label Phase 3 Study of BMN 165 for Adults With PKU Not Previously Treated w/ BMN 165 (Prism301)*. [cited 2018-05-29]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01819727?term=rAvPAL-PEG+OR+pegvaliase+OR+BMN165&phase=2&rank=1>.
20. [www.clinicaltrial.gov](https://clinicaltrials.gov). *NCT01889862 Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy & Safety of Self-Administered Injections of BMN165 by Adults With PKU (Prism302)*. [cited 20180502]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01889862?term=rAvPAL-PEG+OR+pegvaliase+OR+BMN165&phase=2&rank=2>.
21. Longo, N., et al., *Long-term safety and efficacy of pegvaliase for the treatment of phenylketonuria in adults: combined phase 2 outcomes through PAL-003 extension study*. Orphanet J Rare Dis, 2018. **13**(1): p. 108.
22. Harding, C.O., et al., *Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial*. Mol Genet Metab, 2018. **124**(1): p. 20-26.
23. Thomas, J., et al., *Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM)*. Mol Genet Metab, 2018. **124**(1): p. 27-38.
24. Thomas, J.A., et al., *Evaluation of Multiple Dosing Regimens in Phase 2 Studies of rAvPAL-PEG (BMN 165, Pegvaliase) for Control of Blood Phenylalanine Levels in Adults with Phenylketonuria*, in *SIMD Annual Meeting*. 2015: Salt Lake City, Utah.
25. Harding, C.O., et al., *Phase 2 Studies Contribute to rAvPAL-PEG (BMN 165, pegvaliase) Phase 3 Trial Design*, in *SIMD Annual Meeting*. 2015: Salt Lake City, Utah.
26. Brown, S.G., *Clinical features and severity grading of anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **114**(2): p. 371-6.
27. [www.clinicaltrial.gov](https://clinicaltrial.gov). *NCT03516487 Safety and Tolerability of SYNBI618 in Healthy Adult Volunteers and Adult Subjects With Phenylketonuria (PKU)*. 2018; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03516487?term=SYNBI618+OR+synlogic&rank=1>.
28. Synlogic Press release. *Synlogic Receives Fast-Track Designation for SYNBI618, a Synthetic Biotic™ medicine for the Treatment of Phenylketonuria*. April 25, 2018 [cited 20180514]; Available from: <https://investor.synlogictx.com/node/7746/pdf>.

29. Synlogic Press release. *Synlogic Receives Orphan Drug Designation for SYNBI618, a Synthetic Biotic™ Medicine for the Treatment of Phenylketonuria*. October 24, 2017 [cited 20180514]; Available from: <https://investor.synlogictx.com/node/7326/pdf>.
30. www.clinicaltrials.gov. *NCT01465100 Liver Cell Transplant for Phenylketonuria*. 2011; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01465100?cond=Phenylketonurias&draw=3&rank=2>.
31. Al Hafid, N. and J. Christodoulou, *Phenylketonuria: a review of current and future treatments*. *Transl Pediatr*, 2015. **4**(4): p. 304-17.
32. Beasley, D. *FDA approves BioMarin rare metabolic disorder drug, shares rise*. Reuters. May 25, 2018. [cited 2018-05-25]; Available from: <https://www.reuters.com/article/us-biomarin-fda-pku/fda-approves-biomarin-rare-metabolic-disorder-drug-shares-rise-idUSKCN1IQ0A3>.
33. RMMS Årsrapport 2016. *Registret för Medfödda Metabola Sjukdomar* [cited 20150517]; Available from: http://rmms.se/documents/2018/03/arsrapport_2016.pdf/.
34. BioMarin Press release. *BioMarin Receives Standard Approval for Palynziq (pegvaliase-pqpz) Injection for Treatment of Adults with Phenylketonuria (PKU), a Rare Genetic Disease*. May 24, 2018 [cited 2018-05-25]; Available from: <http://investors.biomarin.com/2018-05-24-BioMarin-Receives-Standard-Approval-for-Palynziq-TM-pegvaliase-pqpz-Injection-for-Treatment-of-Adults-with-Phenylketonuria-PKU-a-Rare-Genetic-Disease>.