

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegvaliase (PalynziqTM)

BioMarin International Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.06.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Phenylalanin Stoffwechsel.....	7
Abbildung 2: Zusammenfassung der möglichen Mechanismen neurokognitiver Beeinträchtigungen durch hohe Phenylalaninwerte.....	9
Abbildung 3: Wirkmechanismus der Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (Pegvaliase).....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BH4	Tetrahydrobiopterin
Cys	Cystein
FDA	Food and Drug Administration
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HPA	Hyperphenylalaninämie
LAT1	large neutral amino acid transporter
LNAA	large neutral amino acid
MRT	Magnetresonanztherapie
PAL	Phenylalanin-Ammoniak-Lyase
PEG	Polyethylenglycol
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
PZN	Pharmazentralnummer
Ser	Serin

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pegvaliase
Handelsname:	Palynziq™
ATC-Code:	A16AB19

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15270099	EU/1/19/1362/001	2,5 mg	Palynziq™ 2,5 mg Injektionslösung in Fertigspritze – 1 Stück
15270113	EU/1/19/1362/002	10 mg	Palynziq™ 10 mg Injektionslösung in Fertigspritze – 1 Stück
15270107	EU/1/19/1362/003	20 mg	Palynziq™ 20 mg Injektionslösung in Fertigspritze – 1 Stück
15270136	EU/1/19/1362/004	20 mg	Palynziq™ 20 mg Injektionslösung in Fertigspritze – 10 Stück

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Phenylketonurie (PKU) ist eine schwere, autosomal rezessive genetische Stoffwechselstörung, die durch Mutationen im Gen für das Enzym Phenylalaninhydroxylase verursacht wird, welches Phenylalanin (Phe) in Tyrosin umwandelt. Phe ist eine aromatische Aminosäure und Bestandteil von Proteinen und Peptiden. Dementsprechend kommt Phe in allen proteinreichen Nahrungsmitteln vor und wird über die Nahrung aufgenommen. Als Folge des Aktivitätsverlustes der Phenylalaninhydroxylase wird Phe nicht in Tyrosin umgewandelt und es kommt zu einer Anreicherung von Phe im Körper. Phe kann die Blut-Hirnschranke passieren, was eine direkte Toxizität im Gehirn zur Folge hat. Des Weiteren wird Tyrosin nur unzureichend bzw. gar nicht aus Phe metabolisiert und wird bei erhöhten Phenylalaninwerten im Blut aufgrund einer Konkurrenz an der Blut-Hirnschranke nur vermindert ins Gehirn aufgenommen. Tyrosin ist im Gehirn für die Biosynthese von Verbindungen wie Dihydroxyphenylalanin (DOPA), Dopamin, Katecholaminen, Melanin und Thyroxin verantwortlich [1], welche wichtig für die Regulierung von Stimmungen, Emotionen und kognitiven Fähigkeiten sind [2, 3].

Bei Erwachsenen mit PKU (einschließlich derjenigen, die in jungen Jahren diagnostiziert und behandelt wurden) sind erhöhte Phenylalaninwerte direkt mit neurokognitiven und neuropsychiatrischen Problemen verbunden, einschließlich Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeitsdefiziten und psychiatrischen Störungen wie Angst, Depression und Phobien [4-14]. Zusätzlich ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung das Risiko für andere komorbide Gesundheitszustände, teils bedingt durch die empfohlene phenylalaninarme Diät, bei PKU Patienten erhöht. Dies schließt Mangelerscheinungen von

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Nährstoffen, chronische ischämische Herzerkrankungen, Schlaganfall, primäre Hypertonie und Knochendemineralisation mit ein [15-21].

Durch die Mutation des Phenylalaninhydroxylase-Gens kommt es zu einer Fehlfaltung des Enzyms, was mit einem unterschiedlich stark ausgeprägten Aktivitätsverlust der Phenylalaninhydroxylase einhergeht.

In Abbildung 1 ist der Stoffwechselweg von Phe dargestellt. Ausgehend von Guanodin Triphosphat (GTP) wird über zwei Zwischenstufen (Tetrahydrobiopterin (BH4)) synthetisiert. Die Phenylalaninhydroxylase wird in der Leber synthetisiert und wandelt in Anwesenheit von molekularem Sauerstoff, Eisen und dem Kofaktor BH4 die Aminosäure Phe in Tyrosin um [22].

Bei Phe handelt es sich um eine essenzielle α Aminosäure mit einer unpolaren Seitenkette, die hydrophobe Wechselwirkungen ermöglicht und als Vorläufer von Tyrosin eine große Bedeutung für viele zelluläre Prozesse hat. Liegt ein Aktivitätsverlust der Phenylalaninhydroxylase vor, wird Phe nur unzureichend bzw. gar nicht zu Tyrosin metabolisiert und reichert sich in Körperflüssigkeiten und Geweben an [1, 23].

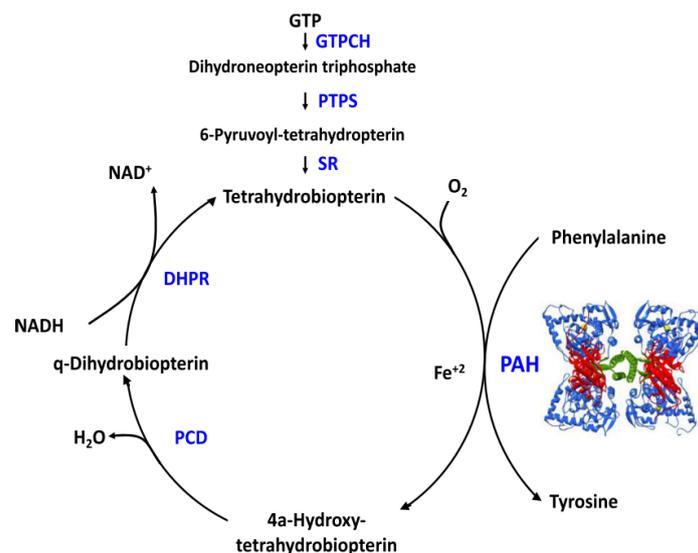


Abbildung 1: Phenylalanin Stoffwechsel

Die Phenylalaninhydroxylase wandelt mittels molekularem Sauerstoff, Eisen und dem Cofaktor BH4 Phe zu Tyrosin um. Ein Aktivitätsverlust der Phenylalaninhydroxylase führt zur Akkumulation von Phe in Körperflüssigkeiten und Geweben (DHPR: Dihydropteridinreduktase; GTP: Guanodin triphosphat; GTPCH: GTP Cyclohydrolase I; Phe: Phenylalanine; PAH: Phenylalaninhydroxylase; PCD: Phenylalanin carbinolamie-4a-dehydratase; PTPS: 6-Pyruvoyl-tetrahydropterin Synthase; SR: Sepiapterinreduktase) [23].

Der potenzielle Mechanismus der neurokognitiven Beeinträchtigungen durch hohe Phenylalaninwerte ist in Abbildung 2 dargestellt. Phe ist in der Lage, die Blut-Hirnschranke über Aminosäureträger vom Typ L (LAT 1) zu passieren, was zu einer direkten Toxizität im Gehirn führt, indem die zerebrale Proteinsynthese gestört wird und Aminosäureungleichgewichte verursacht werden [8, 14, 24-28]. Die Folgen der Toxizität von

Phe im Gehirn sind neurophysiologische und neuropsychologische Dysfunktionen [10-12]. Die meisten dieser Symptome werden durch den Metabolismus von Monoaminen, zu denen Serotonin und Dopamin zählt, verursacht [29, 30]. Tryptophan und Tyrosin sind Vorläufer-Aminosäuren für Serotonin und Dopamin und gehören zu den großen, neutralen Aminosäuren (large neutral amino acids, LNAA). Sie werden ebenfalls wie Phe durch den Aminosäureträger LAT1 in das zentrale Nervensystem transportiert, wodurch es zu einer Konkurrenz von Tyrosin und Tryptophan mit Phe um den Transporter kommt. Da Phe aber eine höhere Affinität für LAT1 als Tyrosin und Tryptophan besitzt, kommt es bei erhöhten Phenylalaninwerten zu einer deutlichen Reduktion dieser Aminosäuren und damit zu einer niedrigeren Neurotransmitter Synthese im Gehirn [31, 32]. Die Folge ist eine Reduktion der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase-Aktivität, wodurch sich Oligodendrozyten, anstatt Markscheiden aus Myelin zu bilden, zu nicht-myelinisierenden Oligodendrozyten entwickeln. Die Integrität der Myelinscheide des Axons wird gestört und die Geschwindigkeit der Übertragung von Aktionspotentialen entlang der Axone wird reduziert [2]. Magnetresonanztomographie (MRT) Aufnahmen des Gehirns von PKU Patienten weisen oft eine ungewöhnlich hohe Signalintensität in der weißen Substanz auf. Als mögliche Ursachen werden bei Patienten mit früh behandelter PKU ein anormaler Wassergehalt, Störungen bei der Myelinsynthese und ein erhöhter Myelinumsatz diskutiert [3, 33]. Bei unbehandelten PKU Patienten, egal ob früh oder spät-diagnostizierte Patienten, resultieren die Anomalien der weißen Substanz wahrscheinlich aus Hypomyelinisierung und astrozytischer Gliose. Ein Zusammenhang zwischen hohen Phenylalaninwerten und reduziertem Myelin wurde in verschiedenen MRT-Studien gezeigt. Diese Anomalien scheinen aber wieder reversibel zu sein [34, 35].

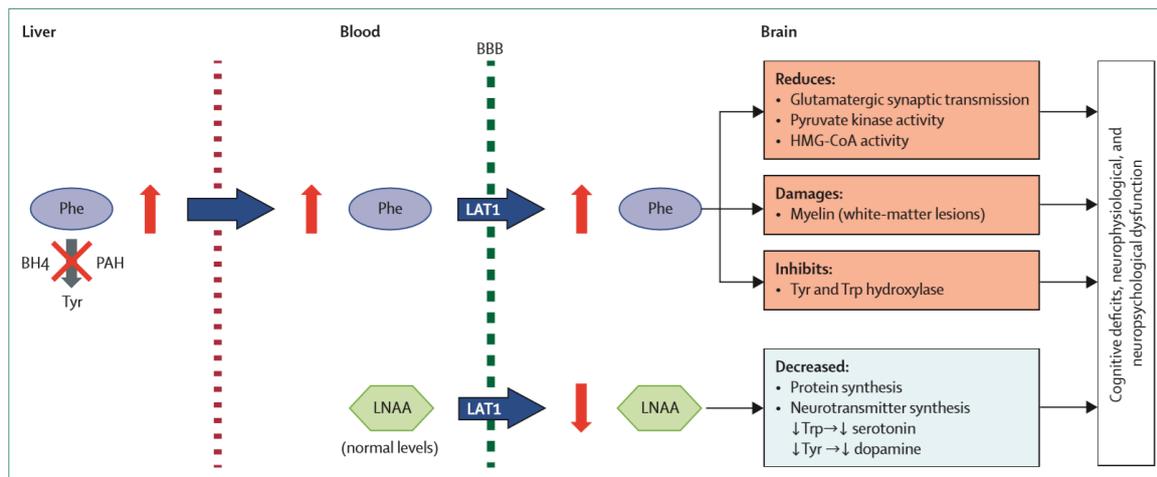


Abbildung 2: Zusammenfassung der möglichen Mechanismen neurokognitiver Beeinträchtigungen durch hohe Phenylalaninwerte.

Schädliche Effekte von hohem Phenylalanin im Gehirn, sowie die Effekte von sehr niedrigen Konzentrationen von LNAA im Gehirn. Diese niedrigen Konzentrationen sind die Folge hoher Phenylalaninwerte im Blut, auch wenn die LNAA-Werte im Blut im Normbereich liegen. Phe=Phenylalanin, BBB=Blut-Hirn-Schranke, LNAA=große neutrale Aminosäuren, LAT1=L-Typ Aminosäureträger, BH4=tetrahydrobiopterin, HMG-CoA=3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A, Tyr=tyrosin. Trp=tryptophan.

Die Behandlung der PKU zielt auf eine Senkung der Phenylalaninwerte im Blut ab. Die europäischen Richtlinien empfehlen eine Behandlung von Patienten älter als 12 Jahren und Phenylalaninwerten im Blut $>600 \mu\text{mol/l}$. Außerdem sollte eine lebenslange Begleitung der Patienten in spezialisierten Zentren erfolgen [23, 36].

Derzeit gibt es hauptsächlich zwei Optionen, um die Krankheit zu managen. Zum einen stellt die phenylalaninarme Diät eine Option dar, welche aus drei verschiedenen Säulen besteht: Phe-freie Aminosäuremischungen, eiweißarme natürliche Lebensmittel und eiweißarme diätetische Lebensmittel. Die Diät stellt für die betroffenen Patienten eine große Herausforderung dar, die in der Realität kaum einzuhalten ist. Die konsequente Vermeidung Phe-haltiger Lebensmittel erweist sich im Alltag als sehr problematisch. In einer Studie von Brown et al. geben 51,7 % der Patienten an, dass es sehr schwer sei eine phenylalaninarme Diät durchzuhalten [37]. Eine Studie aus einer Leipziger Spezialklinik für PKU Patienten berichtet, dass selbst bei Patienten, welche in einer Klinik betreut werden, lediglich die Hälfte der Patienten kontrollierte Phenylalaninwerte unter $600 \mu\text{mol/l}$ aufweisen [1]. Nicht zuletzt aus diesen Erfahrungen heraus hat der G-BA im Jahr 2017 ein neues Heilmittel in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen, um die Ernährungssituation der PKU Patienten zu verbessern.

Eine weitere, bis zur Zulassung von Pegvaliase einzige pharmakologische Therapieoption, besteht aus der Gabe von Sapropterin, welches eine synthetische Form des Kofaktors BH4 darstellt und in Kombination mit einer Diät Anwendung findet. Es hat sich gezeigt, dass zwischen 20-56 % der PKU Patienten für die Behandlung mit Sapropterin in Frage kommen und die Enzymrestaktivität der Phenylalaninhydroxylase gesteigert werden kann [8, 38, 39].

Sapropterin wird bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit PKU zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie angewendet, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen. Außerdem wird Sapropterin auch zur Behandlung einer Hyperphenylalaninämie bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit BH4-Mangel angewendet, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen [38].

Derzeit gibt es zwei weitere therapeutische Ansätze für die Behandlung der PKU. Dazu gehört die somatische Gentherapie, bei der versucht wird mittels eines Vektors (Adenovirus), der eine intakte Kopie des Phenylalaninhydroxylase-Gens enthält, die Expression der Phenylalaninhydroxylase in der Leber zu gewährleisten [40]. Ein weiterer Ansatz zur Behandlung der PKU liegt in einer Enzymersatztherapie, bei der eine Injektion von intakter Phenylalaninhydroxylase erfolgt [41]. Beide Ansätze befinden sich jedoch noch in der präklinischen Phase und stellen deshalb aktuell keine Behandlungsoption dar.

Pegvaliase

Bei Pegvaliase handelt es sich um die erste, erfolgreiche Enzymsubstitutionstherapie. Bei dieser Form der Therapie wird nicht wie bei einer Enzymersatztherapie das gleiche Enzym ersetzt, sondern das defekte Enzym wird durch ein anderes Enzym substituiert. Pegvaliase wurde entwickelt, um das defiziente Phenylalaninhydroxylase-Enzym zu substituieren und dadurch die Phenylalaninwerte im Blut von Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 16 Jahren zu reduzieren. Pegvaliase ist ein rekombinantes, aus dem Cyanobakterium *Anabaena variabilis* isoliertes Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (rAvPAL)-Enzym [42]. Da es sich um ein aus Cyanobakterien isoliertes Protein handelt, wurde es PEGyliert (PEGPAL), um seine Immunogenität zu reduzieren und die pharmakodynamische Stabilität zu optimieren [43].

Die Entwicklung von Pegvaliase für die Behandlung von PKU Patienten durch die Herstellung einer gentechnisch veränderten PAL begann bereits Ende der 1970er Jahre. Dabei gab es verschiedene Herausforderungen zu bewältigen [44].

1. Art der Anwendung
2. Identifizierung eines PEGylierten PAL mit guten pharmakologischen Eigenschaften
3. Optimierung der PEGylierung zur Reduzierung der Immunogenität unter Beibehaltung der therapeutischen Aktivität *in vivo*
4. Maximierung der Produktion
5. Gewährleistung einer langen Halbwertszeit

In ersten Ansätzen zur Behandlung der PKU mittels PAL erfolgte dies durch eine orale Verabreichung von PAL mittels magensaftresistenter Gelatine kapseln. Hierbei konnte eine Senkung der Phenylalaninwerte bei einzelnen PKU Patienten um bis zu 23 % erreicht werden

[45]. Jedoch wurde festgestellt, dass PAL eine relativ geringe Aktivität in Magensekreten aufgrund von Proteaseabbau bei oraler Verabreichung aufweist [46]. Die erforderliche, lange Kontaktzeit mit Phe im Darm und die geringe Aktivität der oralen Formulierungen führten dazu, dass sehr große Mengen des Enzyms für die enterale Behandlung notwendig waren. Es zeigte sich, dass die orale Gabe von PAL weiterentwickelt werden musste und die Technologie, sie therapeutisch nutzbar zu machen, noch nicht zur Verfügung stand [47]. Sarkissian et al. (2000) zeigten, dass intraperitoneale Injektionen von rekombinantem PAL die Phenylalaninwerte auch bei schwer betroffenen PKU Mäusen signifikant senkte [48]. Um eine optimale Wirkung von PAL im Menschen zu erzielen, wurden drei potenzielle PAL-Enzyme aus Hefe und Cyanobakterien ausgewählt, um ihr therapeutisches Potential zu bewerten. Die Untersuchungen ergaben, dass die bakteriellen PALs gegenüber Hefe-PALs entscheidende Vorteile aufwiesen, weshalb diese aufgrund ihres positiven pharmakodynamischen Profils ausgewählt wurden [49]. Bei dem rAvPAL-Enzymen handelt es sich um Homotetramere mit 567 Aminosäureresten und einem Molekulargewicht von 62 kDa pro Monomer. Zwei Punktmutationen, die Cysteinreste in Serinreste umwandeln, wurden in die native AvPAL-Sequenz eingeführt, um die Aggregation über intramolekulare Disulfidbildung zu verhindern. Das rekombinante PAL-Protein wird in *E. coli* produziert, gereinigt und anschließend mit einem 20 kDa großen linearen NHS-Methoxypolyethylenglykol (NHS-PEG) unter Bildung des Wirkstoffs Pegvaliase PEGyliert. Das Molekulargewicht von Pegvaliase beträgt dann ca. 1000 kDa. Die Wahl des Polyethylenglykol (PEG) in Bezug auf Struktur und Größe sowie die Optimierung der PEGylierungsmethoden zählten zu den Schlüsselfaktoren für die Entwicklung eines wirksamen therapeutischen Enzyms [49-52]. Der Zusatz von Polyethylenglykol verringert die Immunogenität des nicht-humanen Enzyms, erhöht die Plasmahalbwertszeit und verbessert die Arzneimittelstabilität [53]. Die PEG-Schicht erzeugt ein dichtes, hochviskoses Medium, das die Enzymoberfläche umgibt, und dieser Viskositätsanstieg um die Enzym-Mikroumgebung verhindert eine Verformung der Enzymstruktur durch Hitze oder andere Denaturierungsmittel [54]. Außerdem ist die PEGylierung mit einer verbesserten pharmakodynamischen Stabilität verbunden, um Nebenwirkungen zu reduzieren bzw. die Immunogenität abzuschwächen.

Der Vorteil der Enzymsubstitutionstherapie gegenüber der Enzymersatztherapie ist, dass PAL als Monomer keinen Kofaktor benötigt und die Trans-Zimtsäure eine sehr geringe Toxizität aufweist [40]. PAL ist vor allem in Pflanzen, Hefen und Mikroorganismen zu finden und stellt dort einen alternativen Stoffwechselweg von Phe dar. Während PAL in Pflanzen hauptsächlich an Abwehrmechanismen beteiligt ist [55], spielt es in Mikroorganismen eine katabolische Rolle und ermöglicht die Verstoffwechslung von Phe als einzige Kohlenstoffquelle [56].

Bei der Enzymsubstitutionstherapie ersetzt PAL den Mechanismus der Phenylalaninhydroxylase, wodurch ein alternativer Weg für den Abbau von Phe geboten wird. Als Lyase (oder Desaminase) entfernt PAL das Amin (NH₂) und ein Proton (H⁺) von Phenylalanin unter Bildung von Ammoniak (NH₃) und es entsteht ein desaminiertes Phenylalanin (Trans-Zimtsäure). Die Trans-Zimtsäure wird in Benzolsäure umgewandelt, die mit Glycin in der Leber konjugiert und als Hippursäure (Benzylglycin) ausgeschieden wird, während das Ammoniak über den Harnstoffzyklus verstoffwechselt und weitgehend als Harnstoff ausgeschieden wird (siehe Abbildung 3). Bei diesem Wirkmechanismus wird aus Phenylalanin

kein Tyrosin hergestellt. Eine Supplementierung mit Tyrosin erscheint nicht notwendig, und ist auch nicht in der Fachinformation von Pegvaliase enthalten, da davon ausgegangen werden kann, dass Tyrosin in ausreichender Menge über die normale Nahrung aufgenommen werden kann.

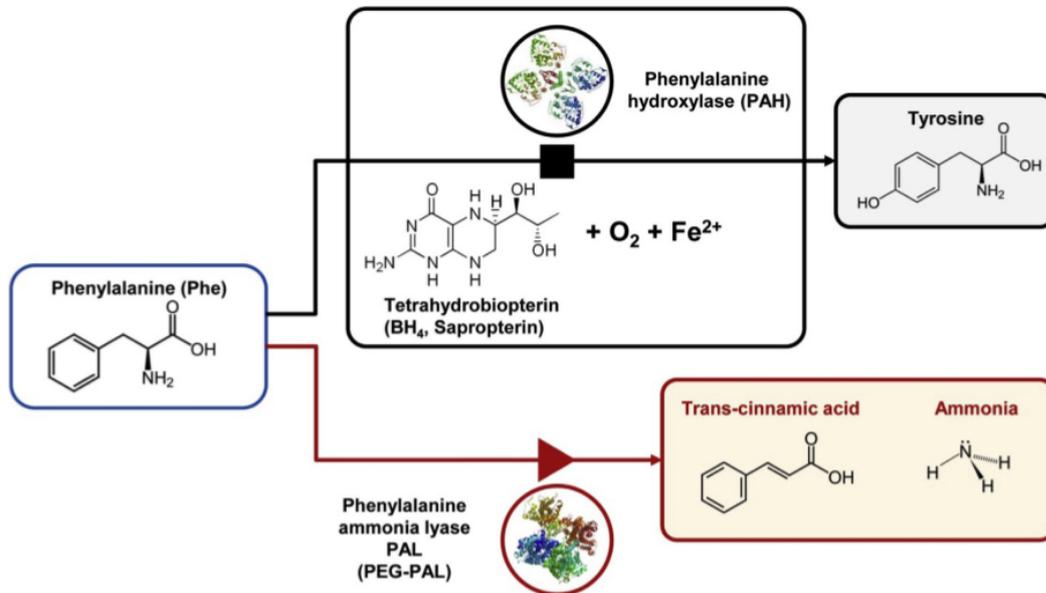


Abbildung 3: Wirkmechanismus der Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (Pegvaliase)

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sapropterin-Dihydrochlorid (Sapropterin, Kuvan[®])

Sapropterin-Dihydrochlorid (Sapropterin, Kuvan[®]) ist bisher die einzige zugelassene pharmakologische Therapie zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie (HPA) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit PKU, die nachweislich auf eine solche Behandlung ansprechen. Kuvan wird auch angewendet zur Behandlung einer HPA bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit BH₄-Mangel, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen [38]. Die Verwendung ist in Verbindung mit einer eingeschränkten Phe-Diät indiziert, um eine adäquate Kontrolle der Phenylalaninwerte im Blut und eine ausgewogene Ernährung sicherzustellen [8, 57]. Im Unterschied zu Pegvaliase, welches für alle PKU Patienten eingesetzt werden kann, ist Sapropterin nur für Patienten mit einer Restaktivität der Phenylalaninhydroxylase geeignet. So sprechen etwa 20-56 % aller PKU Patienten auf eine Behandlung mit Sapropterin an [8, 58-63]. Der Phenylalanin-Hydroxylase-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Aktivator Sapropterin-Dihydrochlorid wurde 2007 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) (Sapropterin-Dihydrochlorid, KUVAN®, BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA) als erstes pharmakologisches Mittel zur Behandlung von Hyperphenylalaninämie zugelassen und erhielt im Dezember 2008 eine EU-weit gültige Zulassung. Als synthetische Form des Cofaktors BH4 erhöht Sapropterin die Oxidation von Phenylalanin und damit den Stoffwechsel von Phe zu Tyr. Dadurch führt es bei PKU-Patienten, die noch eine Restaktivität der Phenylalaninhydroxylase aufweisen, zu einem niedrigeren Phenylalaninwert im Blut [8, 61, 64]. Es wird angenommen, dass Sapropterin als pharmakologisches Chaperon die Stabilität und die Faltung des PAH-Proteins verbessert. Bei einigen Patienten hat sich gezeigt, dass die Behandlung mit Sapropterin die Toleranz gegenüber Phe soweit erhöht, dass eine weniger restriktive Diät, in einigen Fällen sogar eine Einstellung der Diät möglich ist [65, 66]. Es besteht eine Assoziation zwischen Genotyp, welcher einer von mehreren Aspekten für die Heterogenität dieser Krankheit ist, und dem entsprechenden Phänotyp. Obwohl Experten im Vorfeld anhand des PAH-Genotyps Rückschlüsse auf die BH4-Reaktionsfähigkeit ziehen können, ist dies nicht immer zuverlässig und daher muss das Ansprechen auf diese Therapie auf der Basis des Phenylalaninwerts im Blut auf die Sapropterin Dosis beurteilt werden [67, 68]. Die am häufigsten verwendete Bewertungsmethode besteht in der Verabreichung von zwei 20 mg/kg Dosen Sapropterin im Abstand von 24 Stunden und anschließender Messungen der Phenylalaninwerte im Blut nach 0, 4, 8, 12, 24 und 48 Stunden nach der ersten Dosis [69]. Eine Verringerung der Phenylalaninwerte im Blut um 30 % oder mehr zu einem dieser Zeitpunkte wird üblicherweise als Indikator für die Reaktionsfähigkeit angesehen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Palynziq TM ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie (PKU) indiziert, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l).	ja	03.05.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Das Anwendungsgebiet entspricht der Fachinformation zu PalynziqTM (Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels) [70]. Der Orphan Drug Status wurde durch die Zulassung bestätigt [71].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
entfällt	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Entfällt.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus basiert auf Sekundärliteratur und Reviews zur Enzyersatztherapie, den Behandlungsmöglichkeiten der PKU und den präklinischen Studien zur Untersuchung des Wirkmechanismus. Zudem wurden die Zulassungsunterlagen der FDA und der EMA zur Beschreibung des Wirkmechanismus verwendet.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Thiele, A. G., Mütze, U., Rohde, C., Arelin, M., Kirmse, S. et al. Transfer, Transition und kontinuierliche Erwachsenenbetreuung von Patienten mit Phenylketonurie (PKU). *Kinder und Jugendmedizin* 6/16 2016: 418-426.
2. Dyer, C. A., Kendler, A., Philibotte, T., Gardiner, P., Cruz, J. et al. Evidence for central nervous system glial cell plasticity in phenylketonuria. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55(7): 795-814.
3. Leuzzi, V., Tosetti, M., Montanaro, D., Carducci, C., Artiola, C. et al. The pathogenesis of the white matter abnormalities in phenylketonuria. A multimodal 3.0 tesla MRI and magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(2): 209-16.
4. Brumm, V. L., Bilder, D., Waisbren, S. E. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010; 99 59-63.
5. Burton, B. K., Leviton, L., Vespa, H., Coon, H., Longo, N. et al. A diversified approach for PKU treatment: routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. *Mol Genet Metab* 2013; 108(1): 8-12.

6. Smith, I., Knowles, J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2000; 159 89-93.
7. Sullivan, J. E. Emotional outcome of adolescents and young adults with early and continuously treated phenylketonuria. *J Pediatr Psychol* 2001; 26(8): 477-84.
8. Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K. et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014; 16(2): 188-200.
9. Waisbren, S. E., Levy, H. L. Agoraphobia in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1991; 14(5): 755-64.
10. Moyle, J. J., Fox, A. M., Arthur, M., Bynevelt, M., Burnett, J. R. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007; 17(2): 91-101.
11. Moyle, J. J., Fox, A. M., Bynevelt, M., Arthur, M., Burnett, J. R. A neuropsychological profile of off-diet adults with phenylketonuria. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29(4): 436-41.
12. Gassio, R., Campistol, J., Vilaseca, M. A., Lambruschini, N., Cambra, F. J. et al. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? *Acta Paediatr* 2003; 92(12): 1474-8.
13. Bilder, D. A., Kobori, J. A., Cohen-Pfeffer, J. L., Johnson, E. M., Jurecki, E. R. et al. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* 2017; 121(1): 1-8.
14. Bilder, D. A., Noel, J. K., Baker, E. R., Irish, W., Chen, Y. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria. *Dev Neuropsychol* 2016; 41(4): 245-260.
15. Allen, J. R., Humphries, I. R., Waters, D. L., Roberts, D. C., Lipson, A. H. et al. Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(2): 419-22.
16. Koch, R., Burton, B., Hoganson, G., Peterson, R., Rhead, W. et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25(5): 333-46.

17. Macleod, E. L., Ney, D. M. Nutritional Management of Phenylketonuria. *Ann Nestle Eng* 2010; 68(2): 58-69.
18. Porta, F., Mussa, A., Zanin, A., Greggio, N. A., Burlina, A. et al. Impact of metabolic control on bone quality in phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(3): 345-50.
19. Schulpis, K. H., Papassotiriou, I., Tsakiris, S., Vounatsou, M., Chrousos, G. P. Increased plasma adiponectin concentrations in poorly controlled patients with phenylketonuria normalize with a strict diet: evidence for catecholamine-mediated adiponectin regulation and a complex effect of phenylketonuria diet on atherogenesis risk factors. *Metabolism* 2005; 54(10): 1350-5.
20. van Spronsen, F. J., Burgard, P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: the need for a new guideline. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(6): 673-9.
21. BioMarin International Ltd., Rutsch, F., Muntau, A. C., Alvarez, I., P., L., Altevers, J. et al. Burden of illness in adult patients with phenylketonuria and associated comorbidities - a retrospective database study in Germany [Aufgerufen am: 01.09.2018]. 2018
22. Blau, N., Longo, N. Alternative therapies to address the unmet medical needs of patients with phenylketonuria. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(6): 791-800.
23. van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Belanger-Quintana, A., Blau, N. et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 162.
24. de Groot, M. J., Hoeksma, M., Blau, N., Reijngoud, D. J., van Spronsen, F. J. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab* 2010; 99 Suppl 1: 86-9.
25. Adler-Abramovich, L., Vaks, L., Carny, O., Trudler, D., Magno, A. et al. Phenylalanine assembly into toxic fibrils suggests amyloid etiology in phenylketonuria. *Nat Chem Biol* 2012; 8(8): 701-6.
26. Choi, T. B., Pardridge, W. M. Phenylalanine transport at the human blood-brain barrier. Studies with isolated human brain capillaries. *J Biol Chem* 1986; 261(14): 6536-41.
27. Hanley, W. B. Adult phenylketonuria. *Am J Med* 2004; 117(8): 590-5.

28. Krause, W., Halminski, M., McDonald, L., Dembure, P., Salvo, R. et al. Biochemical and neuropsychological effects of elevated plasma phenylalanine in patients with treated phenylketonuria. A model for the study of phenylalanine and brain function in man. *J Clin Invest* 1985; 75(1): 40-8.
29. Robbins, T. W., Arnsten, A. F. The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32: 267-87.
30. Ruhe, H. G., Mason, N. S., Schene, A. H. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007; 12(4): 331-59.
31. Knudsen, G. M., Hasselbalch, S., Toft, P. B., Christensen, E., Paulson, O. B. et al. Blood-brain barrier transport of amino acids in healthy controls and in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1995; 18(6): 653-64.
32. de Groot, M. J., Sijens, P. E., Reijngoud, D. J., Paans, A. M., van Spronsen, F. J. Phenylketonuria: brain phenylalanine concentrations relate inversely to cerebral protein synthesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35(2): 200-5.
33. Anderson, P. J., Leuzzi, V. White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010; 99 3-9.
34. Kono, K., Okano, Y., Nakayama, K., Hase, Y., Minamikawa, S. et al. Diffusion-weighted MR imaging in patients with phenylketonuria: relationship between serum phenylalanine levels and ADC values in cerebral white matter. *Radiology* 2005; 236(2): 630-6.
35. Scarabino, T., Popolizio, T., Tosetti, M., Montanaro, D., Giannatempo, G. M. et al. Phenylketonuria: white-matter changes assessed by 3.0-T magnetic resonance (MR) imaging, MR spectroscopy and MR diffusion. *Radiol Med* 2009; 114(3): 461-74.
36. van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Belanger-Quintana, A., Blau, N. et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2017; 5(9): 743-756.
37. Brown, C. S., Lichter-Konecki, U. Phenylketonuria (PKU): A problem solved? *Mol Genet Metab Rep* 2016; 6: 8-12.

38. European Medicines Agency, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Kuvan. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kuvan-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 10.12.2018]. 2009
39. European Medicines Agency, CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Kuvan. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kuvan-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 28.08.2018]. 2008
40. Al Hafid, N., Christodoulou, J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr* 2015; 4(4): 304-17.
41. Eavri, R., Lorberboum-Galski, H. A novel approach for enzyme replacement therapy. The use of phenylalanine hydroxylase-based fusion proteins for the treatment of phenylketonuria. *J Biol Chem* 2007; 282(32): 23402-9.
42. Longo, N., Zori, R., Wasserstein, M. P., Vockley, J., Burton, B. K. 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): 108.
43. Yagi, H., Ogura, T., Mizukami, H., Urabe, M., Hamada, H. et al. Complete restoration of phenylalanine oxidation in phenylketonuria mouse by a self-complementary adeno-associated virus vector. *J Gene Med* 2011; 13(2): 114-22.
44. Cui, J. D., Qiu, J. Q., Fan, X. W., Jia, S. R., Tan, Z. L. Biotechnological production and applications of microbial phenylalanine ammonia lyase: a recent review. *Crit Rev Biotechnol* 2014; 34(3): 258-68.
45. Hoskins, J. A., Jack, G., Wade, H. E., Peiris, R. J., Wright, E. C. et al. Enzymatic control of phenylalanine intake in phenylketonuria. *Lancet* 1980; 1(8165): 392-4.
46. Sarkissian, C. N., Shao, Z., Blain, F., Peevers, R., Su, H. et al. A different approach to treatment of phenylketonuria: phenylalanine degradation with recombinant phenylalanine ammonia lyase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(5): 2339-44.
47. Levy, H. L., Sarkissian, C. N., Scriver, C. R. Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2018; 124(4): 223-229.

48. Sarkissian, C. N., Boulais, D. M., McDonald, J. D., Scriver, C. R. A heteroallelic mutant mouse model: A new orthologue for human hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab* 2000; 69(3): 188-94.
49. Sarkissian, C. N., Gamez, A., Wang, L., Charbonneau, M., Fitzpatrick, P. 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): 20894-9.
50. Gamez, A., Sarkissian, C. N., Wang, L., Kim, W., Straub, M. et al. Development of pegylated forms of recombinant *Rhodospiridium toruloides* phenylalanine ammonia-lyase for the treatment of classical phenylketonuria. *Mol Ther* 2005; 11(6): 986-9.
51. Ikeda, K., Schiltz, E., Fujii, T., Takahashi, M., Mitsui, K. et al. Phenylalanine ammonia-lyase modified with polyethylene glycol: potential therapeutic agent for phenylketonuria. *Amino Acids* 2005; 29(3): 283-7.
52. Wang, L., Gamez, A., Sarkissian, C. N., Straub, M., Patch, M. G. et al. Structure-based chemical modification strategy for enzyme replacement treatment of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2005; 86(1-2): 134-40.
53. Longo, N., Harding, C. O., Burton, B. K., Grange, D. K., Vockley, J. et al. Single-dose, subcutaneous recombinant phenylalanine ammonia lyase conjugated with polyethylene glycol in adult patients with phenylketonuria: an open-label, multicentre, phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2014; 384(9937): 37-44.
54. Moreno-Perez, S., Orrego, A. H., Romero-Fernandez, M., Trobo-Maseda, L., Martins-DeOliveira, S. et al. Intense PEGylation of Enzyme Surfaces: Relevant Stabilizing Effects. *Methods Enzymol* 2016; 571: 55-72.
55. Koukol, J., Conn, E. E. The metabolism of aromatic compounds in higher plants. IV. Purification and properties of the phenylalanine deaminase of *Hordeum vulgare*. *J Biol Chem* 1961; 236: 2692-8.
56. Fritz, R. R., Hodgins, D. S., Abell, C. W. Phenylalanine ammonia-lyase. Induction and purification from yeast and clearance in mammals. *J Biol Chem* 1976; 251(15): 4646-50.
57. Camp, K. M., Parisi, M. A., Acosta, P. B., Berry, G. T., Bilder, D. A. et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab* 2014; 112(2): 87-122.

58. Blau, N. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria and tetrahydrobiopterin deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2010; 5(4): 483-494.
59. Blau, N., Belanger-Quintana, A., Demirkol, M., Feillet, F., Giovannini, M. et al. Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2009; 96(4): 158-63.
60. Burton, B., Grant, M., Feigenbaum, A., Singh, R., Hendren, R. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2015; 114(3): 415-24.
61. Burton, B. K., Grange, D. K., Milanowski, A., Vockley, G., Feillet, F. 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 Inher Metab Dis* 2007; 30(5): 700-7.
62. Doggrell, S. A. Is sapropterin treatment suitable for all subjects with phenylketonuria? *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(1): 145-7.
63. Hegge, K. A., Horning, K. K., Peitz, G. J., Hegge, K. Sapropterin: a new therapeutic agent for phenylketonuria. *Ann Pharmacother* 2009; 43(9): 1466-73.
64. Levy, H. L., Milanowski, A., Chakrapani, A., Cleary, M., Lee, P. 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): 504-10.
65. Lambruschini, N., Perez-Duenas, B., Vilaseca, M. A., Mas, A., Artuch, R. et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol Genet Metab* 2005; 86 Suppl 1: S54-60.
66. Trefz, F. K., Scheible, D., Frauendienst-Egger, G., Korall, H., Blau, N. Long-term treatment of patients with mild and classical phenylketonuria by tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab* 2005; 86 Suppl 1: S75-80.
67. Muntau, A. C., Roschinger, W., Habich, M., Demmelmair, H., Hoffmann, B. et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002; 347(26): 2122-32.

68. Leuzzi, V., Carducci, C., Carducci, C., Chiarotti, F., Artiola, C. et al. The spectrum of phenylalanine variations under tetrahydrobiopterin load in subjects affected by phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2006; 29(1): 38-46.
69. Fiege, B., Bonafe, L., Ballhausen, D., Baumgartner, M., Thony, B. et al. Extended tetrahydrobiopterin loading test in the diagnosis of cofactor-responsive phenylketonuria: a pilot study. *Mol Genet Metab* 2005; 86 Suppl 1: S91-5.
70. European Medicines Agency, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Pegvaliase. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 09.05.2019]. 2019
71. European Medicines Agency, Public summary of opinion on orphan designation. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/09/708-public-summary-opinion-orphan-designation-pegylated-recombinant-phenylalanine-ammonia-lyase_en.pdf, [Aufgerufen am: 29.01.2019]. 2010