

# Pegvaliáza, používaný koncept liečby zriedkavej dedičnej metabolickej poruchy – fenylketonúrie

MUDr. Jana Šaligová

Metabolická ambulancia, Detská fakultná nemocnica Košice

## ÚVOD

Klasická fenylketonúria (PKU – OMIM # 261600) je zriedkavá dedičná metabolická porucha. Vzniká na podklade mutácie génu pre fenylalanínhydroxylázu (PAH 612349) lokalizovaného na chromozóme 12q23. PAH katalyzuje hydroxyláciu fenylalanínu na tyrozín, t. j. základnú reakciu v metabolizme fenylalanínu. Deficit enzýmu spôsobujúci hyperfenylalaninémiiu je kľúčovým patogenetickým mechanizmom poškodenia centrálného nervového systému (CNS). Dedičnosť je recesívna. V súčasnosti je známych viac ako 1100 mutácií v géne PAH s rôznym dosahom na výslednú aktivitu enzýmu a následne hladinu fenylalanínu v krvi. Priemerná incidencia je 1 : 8000 – 10000 novorodencov, na Slovensku 1 : 6000.

PKU je prvou dedičnou metabolickou poruchou, pri ktorej sa zaviedol celopopulačný novorodenecký skrining (na Slovensku od roku 1975). V prípade, ak sa ochorenie nelieči, dochádza k závažnému poškodeniu CNS, čo sa prejaví rôznym stupňom kognitívneho deficitu a neurologickou symptomatológiou. Jedinou prevenciou je zabezpečenie veku primeraných hladín fenylalanínu v krvi (deti do 12 r. maximálne 360  $\mu\text{mol/l}$ , adolescenti a dospelí do 600  $\mu\text{mol/l}$ ). Základom liečby je diéta s obmedzením fenylalanínu podľa individuálnej tolerancie fenylalanínu. V praxi ide o nízkobielkovinovú diétu so suplementáciou chýbajúcich bielkovín a iných nutričov bezfenylalanínovými aminokyselinovými zmesami. Časť pacientov s parciálne zachovanou aktivitou enzýmu je responzívnych na podávanie aktivátora fenylalanínhydroxylázy – t. j. syntetického tetrahydrobiopterínu, čo im umožní, zvyčajne len čiastočne, uvoľniť diétu. Reštriktívny charakter diéty výrazne ovplyvňuje kvalitu života pacientov, preto neprekvapuje častá znížená adherencia na diétu, následná hyperfenylalaninémia a stúpajúce riziko rozvoja klinickej symptomatológie. Z uvedených dôvodov sa hľadajú nové spôsoby liečby, ktoré by zabránili manifestácii a progresii ochorenia.

Pegvaliáza je principiálne nová liečebná metóda, nezávislá od genetického pozadia deficitu PAH. Predstavuje prvú schválenú enzýmovú substitučnú liečbu fenylketonúrie. Má štatút lieku „siroty“ (orphan medicines), určeného na liečbu zriedkavého ochorenia.

## CHARAKTERISTIKA A MECHANIZMUS ÚČINKU

Pegvaliáza je PEGylovaná fenylalanínamoniumlyáza, t. j. enzým vyrobený rekombinantnou DNA technológiou (je odvodený z cyanobaktérie *Anabaena variabilis*, preto býva uvádzaný ako rAvPAL). Premieňa fenylalanín na amoniak a kyselinu škoricovú, ktoré sa ďalej metabolizujú v pečeni a následne vylúčia močom. Na jej funkciu nie je potrebná žiadna reziduálna aktivita PAH ani jej kofaktora BH4, to znamená, že je použiteľná

u pacientov s rôznymi mutáciami v géne pre PAH. Výsledkom je signifikantná redukcia hladín fenylalanínu v krvi, čo umožní pacientom s PKU významne zvýšiť množstvo fenylalanínu, čiže prirodzených bielkovín v strave, ktorá sa parciálne alebo úplne priblíži strave bežnej populácie. Následne sa to prejaví zlepšením kvality života pacientov, redukcii nielen sprievodných rizík diéty (osteopénia, osteoporóza, rôzne nutričné deficity), ale hlavne znížením rizika poškodenia CNS.

## FARMAKOKINETIKA

Pegvaliáza, ako už bolo spomenuté, je PEGylovaný enzým. Účelom PEGylácie je redukovať imunitnú odpoveď organizmu a zvýšiť stabilitu enzýmu v krvi, čo sa prejaví predĺžením biologického polčasu lieku. Farmakokinetika pegvaliázy vykazuje vysokú variabilitu u rôznych pacientov aj v rôznom období liečby u jednotlivca pre heterogénnosť imunitnej odpovede.

## IMUNOGENICITA

U všetkých pacientov vyvolala pegvaliáza imunitnú odpoveď, u všetkých pretrvávali celkové protilátky proti pegvaliáze (TAb) a anti-PAL IgM a IgG. Takmer pri všetkých boli zistené PEG IgM a PEG IgG protilátky (t. j. protilátky proti PEG indukované pegvaliázou), s maximálnou hodnotou 1 až 3 mesiace po začiatku liečby s postupným pozorovaným poklesom. Takisto u väčšiny pacientov boli do roka zistené neutralizačné protilátky (NAb) schopné inhibovať aktivitu pegvaliázy, s pretrvávajúcimi relatívne stabilnými titrami.

## INDIKÁCIA

Pegvaliáza je indikovaná u pacientov s fenylketonúriou vo veku od 16 rokov, u ktorých napriek konvenčnej liečbe pretrvávajú zvýšená hladina fenylalanínu v krvi > 600  $\mu\text{mol/l}$  (t. j. nad optimálne odporúčanou hladinou fenylalanínu vzhľadom na vek).

Liek v súčasnosti nie je indikovaný u detských pacientov s PKU. Skúsenosti s podávaním gravidným a dojčiacim ženám s PKU sú nedostatočné, a preto použitie lieku v tejto skupine pacientiek je obmedzené.

## KONTRAINDIKÁCIE

Kontraindikáciou je závažná systémová reakcia z hypersenzitivity alebo recidíva miernej až stredne závažnej akútnej systémovej reakcie z precitlivenosti na pegvaliázu, pomocné látky alebo iný PEGylovaný liek.

## DÁVKOVANIE A PODÁVANIE

Pred začatím liečby je nutný monitoring hladín fenylalanínu v krvi.

Liek sa podáva subkutánne, injekčný roztok je v sile 2,5, 10 a 20 mg pegvaliázy v injekčnej striekačke a dávka závisí od fázy liečby. Vo fáze indukcie sa začína s dávkou 2,5 mg týždenne počas 4 týždňov. Dávka lieku sa titruje podľa znášanlivosti a hladín fenylalanínu. Udržiavacia dávka sa individualizuje tak, aby sa dosiahli pre vek optimálne hladiny Phe v krvi v hodnotách 120 – 600 µmol/l. Čas, kedy sa dosiahne optimálna hladina fenylalanínu v krvi, sa u pacientov s PKU líši (v klinických štúdiách 0,5 – 54 mesiacov). U väčšiny pacientov (67 %) sa dosiahla do 18 mesiacov. Pri nedosiahnutí klinicky významnej redukcie hyperfenylalaninémie do 18 mesiacov je vhodné liečbu prehodnotiť a ukončiť, resp. pokračovať u tých pacientov, u ktorých sa prejavujú iné priaznivé účinky (t. j. zvýšenie príjmu bielkovín v strave, zlepšenie neurokognitívnych príznakov).

Vzhľadom na možnosť akútnych systémových reakcií z hypersenzitivity je počas fázy indukcie a titrácie potrebná premedikácia

pred podaním každej dávky lieku (premedikácia antagonistom receptora H1, antagonistom receptora H2 a antipyretikom). Liečbu je nutné začať pod dohľadom zdravotníckeho personálu, aj potom minimálne prvých 6 mesiacov musí byť aspoň 60 minút po podaní prítomný pozorovateľ s príslušným školením vo zvládaní závažných systémových reakcií z precitlivenosti. Pacient musí mať zabezpečené injekčné podanie adrenalínu.

## NEŽIADUCE ÚČINKY

V klinických skúšaní sa u väčšiny pacientov (285) vyskytli reakcie v mieste vpichu (93 %), artralgia (86 %) a reakcie z hypersenzitivity (75 %). Medzi klinicky najvýznamnejšie reakcie z precitlivenosti patrí akútna systémová hypersenzitívna reakcia (16 pacientov, t. j. 6 %), angioedém (7 %) a sérová choroba (2 %).

Aj keď sa nežiaduce účinky môžu objaviť kedykoľvek počas liečby, v klinických štúdiách sa najviac nežiaducich reakcií vy-

**Tabuľka. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených liekom Palynziq v klinických štúdiách**

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Fázy: Indukcia/Titrácia <sup>1</sup>	Udržiavacia liečba
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfadenopatia	Časté (9,8 %)	Veľmi časté (16 %)
Poruchy imunitného systému	Reakcia z precitlivenosti <sup>2</sup>	Veľmi časté (65 %)	Veľmi časté (60 %)
	Akútna systémová reakcia z hypersenzitivity <sup>2</sup>	Časté (4,6 %)	Časté (1,7 %)
	Angioedém <sup>2</sup>	Časté (5,6 %)	Časté (2,8 %)
	Sérová choroba <sup>2</sup>	Časté (2,1 %)	Menej časté (0,6 %)
	Anafylaxia <sup>3</sup>	Neznáme	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté (42 %)	Veľmi časté (47 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ <sup>2</sup>	Veľmi časté (19 %)	Veľmi časté (24 %)
	Dyspnoe <sup>2</sup>	Časté (4,2 %)	Časté (7,3 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha <sup>2,4</sup>	Veľmi časté (19 %)	Veľmi časté (30 %)
	Nevoľnosť	Veľmi časté (25 %)	Veľmi časté (28 %)
	Vracanie	Veľmi časté (19 %)	Veľmi časté (27 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	Časté (6,7 %)	Veľmi časté (21 %)
	Urtikária	Veľmi časté (25 %)	Veľmi časté (24 %)
	Vyrážka	Veľmi časté (33 %)	Veľmi časté (24 %)
	Svrbenie	Veľmi časté (25 %)	Veľmi časté (23 %)
	Erytém	Veľmi časté (11 %)	Časté (6,7 %)
	Exfoliácia kože	Menej časté (0,4 %)	Časté (1,7 %)
	Makulopapulárna vyrážka	Časté (3,5 %)	Časté (1,79 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť kĺbov <sup>2</sup>	Veľmi časté (79 %)	Veľmi časté (67 %)
	Myalgia	Veľmi časté (11 %)	Veľmi časté (12 %)
	Opuch kĺbov	Časté (6,0 %)	Časté (3,9 %)
	Muskuloskeletové stuhnutie	Časté (4,2 %)	Časté (5,6 %)
	Stuhnutosť kĺbov	Časté (6,3 %)	Časté (2,2 %)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcia v mieste vpichu <sup>2</sup>	Veľmi časté (93 %)	Veľmi časté (66 %)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Hypofenylalaninémia	Veľmi časté (15 %)	Veľmi časté (65 %)
	Znížený faktor C3 komplementu <sup>5</sup>	Veľmi časté (66 %)	Veľmi časté (73 %)
	Znížený faktor C4 komplementu <sup>5</sup>	Veľmi časté (64 %)	Veľmi časté (39 %)
	Zvýšená hladina hsCRP <sup>6</sup>	Veľmi časté (17 %)	Veľmi časté (13 %)

Frekvencie sú definované nasledujúco: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

<sup>1</sup> Indukčná a titračná fáza odráža čas pred dosiahnutím hladín fenylalanínu v krvi pod 600 µmol/l pri podávaní stabilnej dávky. Po jej dosiahnutí pri podávaní stabilnej dávky bolo možné pacientov považovať za spôsobilých na zaradenie do udržiavacej fázy.

<sup>2</sup> Reakcie z hypersenzitivity zahŕňajú skupinu pojmov vrátane akútnych systémových reakcií z precitlivenosti a môžu sa prejavovať rôznymi príznakmi vrátane angioedému, dyspnoe, vyrážky, sérovej choroby a žihľavky.

<sup>3</sup> Frekvenciu anafylaxie po uvedení na trh nemožno určiť.

<sup>4</sup> Bolesť brucha zahŕňa nasledujúce pojmy: bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha a žalúdočné ťažkosti.

<sup>5</sup> Zníženie faktorov C3/C4 komplementu je definované zmenou z normálnej alebo vysokej základnej východiskovej hodnoty komplementu na nízku neskoršiu hodnotu komplementu.

<sup>6</sup> Odráža hladiny vysokosenzitivného CRP (hsCRP) nad hornou hranicou normálu (viac ako 0,287 mg/dl) počas 6 mesiacov.

skytlo v indukčnej a titračnej fáze, t. j. počas prvých 6 mesiacov liečby. To sa zhodovalo s obdobím, keď boli titre protilátok IgM a anti-PEG najvyššie a hladiny C3/C4 faktorov komplementu najnižšie. S maturáciou imunitnej reakcie sa výskyt nežiaducich reakcií redukoval. Žiaden zo 16 pacientov s akútnou systémovou hypersenzitívnou reakciou nemal pozitívny test na IgE špecifický pre pegvaliázu. To je zhodné s predpokladom, že v patogeneze zohráva hlavnú úlohu mechanizmus hypersenzitivity III. typu sprostredkovaný imunokomplexmi. Žiaden z pacientov nemal prejavy terminálneho poškodenia orgánov indukovaného imunokomplexmi. Všetky epizódy sa skončili bez následkov, 7 zo 16 pacientov ukončilo liečbu.

Použitie pegvaliázy, t. j. PEGylovaného proteínu s potenciálom imunogenicity, je spojené s rizikom zvýšenej precitlivenosti aj na iné PEGylované injekčné liečivá.

V klinických štúdiách sa u 46 % pacientov pozorovala hypofenylalaninémia (hladiny fenylalanínu v krvi pod 30  $\mu\text{mol/l}$  v dvoch po sebe nasledujúcich meraniach). Riziko výskytu hypofenylalaninémie je 2,1-násobne vyššie v udržiavacej fáze v porovnaní s indukčnou/titračnou fázou. V prípade hypofenylalaninémie je potrebné zvýšiť príjem bielkovín v potrave aby stúpol fenylalanín v krvi a potom je v prípade potreby nutné znížiť dávku lieku. Monitoring hladiny fenylalanínu v krvi v pravidelných intervaloch (1x za 2-4 týždne) je nevyhnutný.

## KLINICKÉ SKÚSENOSTI

V klinických štúdiách u dospelých pacientov s vysokými hladinami fenylalanínu 36-mesačné užívanie pegvaliázy viedlo k významnému poklesu fenylalanínu v krvi a súčasne k významnému zvýšeniu jeho príjmu v prirodzených bielkovinách (z 39 gramov bielkovín na 72 g bielkovín).

Z 253 pacientov s nedostatočnou kontrolou fenylalanínu v krvi (nad 600  $\mu\text{mol/l}$ ) na začiatku štúdie 54 % pacientov, 69 % pacientov a 72 % pacientov dosiahlo hladinu fenylalanínu v krvi  $\leq 600 \mu\text{mol/l}$  o 12 mesiacov, 24 mesiacov a 36 mesiacov. Hladinu fenylalanínu v krvi  $\leq 360 \mu\text{mol/l}$  dosiahlo 44 % pacientov, 62 % pacientov a 67 % pacientov o 12 mesiacov, 24 mesiacov a 36 mesiacov.

Úprava hladín fenylalanínu bola v klinických štúdiách pri dlhodobom podávaní pegvaliázy (36 mesiacov) spojená s trvalým zlepšením pri testovaní neurokognitívnych funkcií (hodnotiace nástroje: posudzovacie škály „ADHD Rating Scale IV (ADHD-RS IV) so subškálou hodnotiacou nepozornosť a „Profile of Mood

States“ s úpravou, špecifickou pre PKU (PKU-POMS) na analýzu stavu nálady (vrátane hodnotenia zmätenosti, únavy, depresie, napätia spojeného s úzkosťou, hnevom).

Úprava hladín fenylalanínu dosiahnutá liečbou pegvaliázou bola spojená s úpravou skóre v oboch subškálach, ako to bolo publikované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých s PKU opisujúcich koreláciu medzi zlepšením hladín fenylalanínu v krvi a zlepšením kognitívnych funkcií. Výraznejší efekt bol pozorovaný u pacientov, ktorí boli v úvode symptomatickí. Pacienti s najväčším poklesom hladiny fenylalanínu vykazovali výraznejšiu úpravu.

Neuropsychiatrickým testom Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) bolo pozorované u pacientov na liečbe pegvaliázou zlepšenie exekutívnych funkcií v porovnaní so skupinou pacientov užívajúcich placebo.

## REGISTRÁCIA

Pegvaliáza je v Európskej únii registrovaná pod obchodným názvom PALYNZIQ® od 3. mája 2019. Držiteľom rozhodnutia o registrácii v Európskej únii je spoločnosť BioMarin International Limited.

## ZÁVER

Pegvaliáza predstavuje používaný koncept liečby fenylketonúrie. Je prvou a jedinou enzýmovou liečbou tejto zriedkavej metabolickej poruchy, nezávislou od genetického pozadia pacienta. Vedie k dlhodobej úprave hladín fenylalanínu v krvi, a tým k redukcii možných negatívnych dôsledkov pretrvávajúcej hyperfenylalaninémie na CNS, čo sa prejaví zlepšením neurokognitívnych funkcií. Umožňuje významne zvýšiť príjem prirodzených bielkovín v strave, a tým obmedziť možné nepriaznivé vplyvy dlhodobej diéty na organizmus pacienta s PKU.

*Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaducu reakciu.*

**Adresa pre korešpondenciu:**  
MUDr. Jana Šaligová  
Metabolická ambulancia  
Detská fakultná nemocnica Košice  
Trieda SNP 1, 040 11, Košice  
e-mail: jana.saligova@gmail.com

## Literatúra

1. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/palynziq-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/palynziq-epar-medicine-overview_en.pdf)
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu309708>
3. <https://www.omim.org/entry/261600> OMIM Entry - # 261600 - PHENYLKETONURIA; PKU
4. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_sk.pdf)
5. Regier DS, Greene CL. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency - GeneReviews® - NCBI Bookshelf (nih.gov), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504>.
6. Thomas J et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of long-term phase 3 clinical trial program (PRISM); Molecular Genetics and Metabolism 124(2018) 27-38
7. Harding CO et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomised discontinuation Phase 3 clinical trial; Molecular Genetics and Metabolism 124(2018) 20-26
8. Burton BK et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of the phase 2 dose-finding studies with long term follow up; Molecular Genetics and Metabolism 130 (2020) 239-246
9. Van Spronsen FJ, Van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Giżewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, Trefz FK, Van Rijn M, Walter JH, MacDonald A. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria; Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep;5(9):743-756. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5. Epub 2017 Jan 10
10. Fernandes A, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH. Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. Nakladatelství Triton Praha, 2008; 607 s.
11. Lysinová M, Knapková M, Dluholucký S, Králinský K. Novorodenecký skrining súčasnosť. <https://www.solen.sk/storage/file/article/24a35a080089142cecf57d6db1358c1c.pdf>
12. Šaligová J, Potočňáková L et al. Analýza následkov PKU v závislosti od metabolickej kompenzácie a veku; Česko-slovenská pediatria, 58, 2003, 7, str. 451–455
13. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum. Diagnosis and Treatment of Inherited Metabolic Disorders; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 2020, 252 s.

*Tento článok je podporený firmou BioMarin Europe Ltd.  
EU-PAL-00291/December 2021  
Určené len pre zdravotníkov.*