



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

Documento PTR n 121 relativo a:

SAPROPTERINA

Novembre 2010

Sapropterina

Indicazioni registrate

La sapropterina è indicata per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in pazienti adulti e pediatrici al di sopra dei 4 anni di età affetti da fenilchetonuria (PKU) che hanno mostrato una risposta a tale trattamento. La sapropterina è anche indicata per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in pazienti adulti e pediatrici con carenza di tetraidrobiopterina (BH4) che hanno mostrato una risposta al trattamento.

Inquadramento della patologia

L'iperfenilalaninemia è una malattia genetica rara caratterizzata dall'accumulo di fenilalanina nel sangue e nei tessuti. Essa è causata da una ridotta attività dell'enzima fenilalanina idrossilasi¹ (cosiddetta fenilchetonuria, la forma più comune e clinicamente rilevante) o, più raramente, di un suo cofattore, la tetraidrobiopterina. L'eccesso di fenilalanina nel sangue e nelle urine, se non trattato, può causare complicanze cognitive, neurologiche e comportamentali.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La sapropterina ha ricevuto l'autorizzazione al commercio dall'EMA nel giugno 2004, con la qualifica di farmaco orfano² per il trattamento della iperfenilalaninemia ed è il primo farmaco che viene autorizzato per questa patologia, la cui prevalenza in Europa è stimata in 17 casi su 100.000.

Allo stato attuale, l'iperfenilalaninemia è trattata con una dieta a ristretto apporto di fenilalanina e a basso tenore proteico (quindi a ridotto consumo di alimenti quali carne, pesce, latte, formaggio) associata a prodotti e miscele di aminoacidi essenziali che, insieme ad un elevato consumo di frutta, verdura e legumi consentono di mantenere un buon equilibrio nutrizionale. Il trattamento deve iniziare durante le prime settimane di vita. Se precoce e ben eseguito consente di prevenire il ritardo mentale, i disturbi neurologici e comportamentali. Un regime alimentare a basso contenuto in fenilalanina ha un'efficacia clinica documentata, ma è impegnativo e difficile da mantenere nel tempo, soprattutto nell'età adolescenziale. Gli interrogativi riguardano, quindi, la durata della restrizione dietetica e la possibilità di renderla meno rigorosa o di sospenderla. Sulla base dei risultati dell'unico studio clinico controllato, randomizzato, le linee guida francesi e statunitensi raccomandano di adottare quanto prima possibile dopo la nascita e sino all'età di 10 anni un trattamento dietetico capace di mantenere la concentrazione ematica di fenilalanina compresa tra 120 e 300 micromol/L. Dopo i 10 anni, il regime alimentare stretto può essere progressivamente allentato senza superare valori di fenilalanina di 900 micromol/L e in assenza di sintomi clinici di iperfenilalaninemia (irritabilità, tremori, deficit di attenzione). Le limitazioni di fenilalanina dovrebbero essere reintrodotte in tutte le donne che programmano una gravidanza per prevenire i possibili danni embrionali e le sequele cerebrali e cardiache.

Meccanismo d'azione

La sapropterina è un analogo sintetico del cofattore dell'enzima fenilalanina idrossilasi, la 6R-tetraidrobiopterina (6R-BH4), che determina un incremento dell'attività enzimatica alterata, ristabilendo o aumentando il catabolismo ossidativo della fenilalanina in tirosina e triptofano. Ciò consente di ridurre o mantenere basso il livello di fenilalanina nel sangue, prevenire o ridurre un ulteriore accumulo di fenilalanina con conseguente aumento della tolleranza per l'assunzione di fenilalanina nella dieta alimentare.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Gli studi clinici più importanti sono due studi randomizzati, di fase III, controllati verso placebo: PKU-003 e PKU-006 (Parte 2)². Entrambi sono stati preceduti da studi in aperto (screening study), a breve termine, PKU-001 e PKU-006 (Parte 1), volti ad identificare i pazienti *responder* al trattamento con sapropterina. Solo i pazienti che risultavano *responder* a questi studi preliminari erano eleggibili ad entrare negli studi di fase III [PKU-003 e PKU-006 (Parte 2)].

Lo studio PKU-001 ha coinvolto 490 pazienti, appartenenti alla fascia 8-48 anni di età (età media 22 anni, l'87% era ≤12 anni), non aderenti ad una dieta a basso contenuto di fenilalanina e con livelli di fenilalanina al basale ≥450 micromol/L. I pazienti sono stati trattati per 8 giorni con una dose di 10 mg/kg una volta al

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

giorno di sapropterina e potevano proseguire la loro normale dieta. I pazienti sono stati classificati in base ai livelli di fenilalanina raggiunti al termine del periodo di studio: < 600 micromol/L (n=57), da 600 a 900 (n=157), da 900 a 1200 (n=135), e ≥ 1200 (n=136), e sono in seguito stati identificati come *responder* se avevano ottenuto una riduzione dei livelli di fenilalanina rispetto al basale $\geq 30\%$. La proporzione di *responder* in ciascun gruppo è risultata la seguente: 54%, 25%, 10% e 10%, con un tasso complessivo di risposta pari al 20%.

Nello studio PKU-006 (Parte 1) sono stati arruolati 90 pazienti di età 4-12 anni che, a differenza dei soggetti inclusi nello studio PKU-001, riuscivano ad ottenere con la dieta un controllo adeguato della malattia. In questo studio, un paziente era *responder* alla sapropterina 20 mg/kg/die se, trascorsi 8 giorni dall'inizio della terapia, oltre a registrare una riduzione minima del 30% della fenilalaninemia raggiungeva livelli di fenilalanina ematica ≤ 300 $\mu\text{mol/L}$. Secondo questi criteri, è risultato *responder* al trattamento il 56% della popolazione arruolata.

Trascorso un periodo di *wash-out* di almeno una settimana, i pazienti *responder* entravano nello studio PKU-003, le cui caratteristiche sono riportate nella tabella che segue:

Tipo di studio e popolazione	Trattamento in studio	Trattamento di confronto
Studio PKU-003 Studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco in pazienti affetti da fenilchetonuria non sottoposti a dieta povera di fenilalanina. Durata: 6 settimane Pazienti di età 8-49 anni (età media 20 anni, 19% di età ≤ 12 anni; l'82% aveva livelli basali di fenilalanina ≥ 600 micromol/L).	Sapropterina 10 mg/kg/die n=41	Placebo n=47
Studio PKU-006 (Parte 2) 4-12 anni (età media 8 anni, 56% maschi) Durata: 10 settimane	Sapropterina 20 mg/kg/die n=33	Placebo n=12

In entrambi gli studi, la riduzione dei livelli ematici di fenilalanina è stato accettata dal CHMP come endpoint surrogato di efficacia per la prevenzione della neurotossicità indotta da HPA. Questa scelta si è basata sui risultati di alcuni studi, incluse meta-analisi, dai quali è emersa una correlazione tra livelli di fenilalanina nel sangue ed esiti neurologici in pazienti con iperfenilalaninemia indotta da fenilchetonuria.

Studio PKU-003³

Endpoint primario: riduzione media dei livelli ematici di fenilalanina dopo 6 settimane di trattamento.

Endpoint secondario: riduzione della fenilalanina ematica al di sotto di 600 $\mu\text{mol/L}$ alla fine del trattamento nei pazienti che al basale avevano fenilalanina ematica ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$.

Risultati endpoint primario: riduzione media \pm DS pari a 235,9 \pm 257,0 $\mu\text{mol/L}$, nel gruppo trattato con sapropterina vs aumento di 2,9 \pm 239,5 $\mu\text{mol/L}$ nel gruppo trattato col placebo ($p < 0,001$).

Risultati endpoint secondario: il 41,9% dei pazienti trattati con sapropterina vs il 13,2% dei trattati con placebo ha presentato livelli di fenilalanina nel sangue < 600 $\mu\text{mol/L}$ al termine delle 6 settimane ($p = 0,012$).

I pazienti che hanno completato lo studio PKU-003 sono stati quindi inclusi nello studio di estensione in aperto PKU-004, della durata di 22 settimane, con l'obiettivo di valutare il profilo di sicurezza e tollerabilità della sapropterina. Per motivi etici, anche i pazienti precedentemente trattati col placebo hanno ricevuto il trattamento con sapropterina (*initial forced-dose titration study*). Sempre per indagare gli aspetti di sicurezza, lo studio PKU-004 è proseguito in un ulteriore studio, il PKU-008, ancora in corso.

Studio PKU-006-Parte II

Endpoint primario: aumento della tolleranza alla fenilalanina introdotta con la dieta. La scelta di questo endpoint ha permesso ai soggetti inclusi di aumentare gradualmente, dalla terza settimana in poi, l'apporto quotidiano di fenilalanina e di scegliere alimenti più appetibili. L'efficacia era determinata dalla quantità aggiuntiva di fenilalanina che ciascun paziente poteva tollerare mantenendo livelli di fenilalanina < 360 micromol/L.

Endpoint secondario: riduzione dei livelli ematici di fenilalanina dopo 3 settimane di trattamento.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Risultati endpoint primario: l'aumento medio \pm DS della tolleranza alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare è risultato di $17,513 \pm 13,268$ mg/kg/giorno per il gruppo trattato con sapropterina 20 mg/kg/die, a fronte di un aumento di $3,259 \pm 5,291$ mg/kg/giorno nel gruppo trattato con il placebo ($p = 0,006$).

In altre parole, nel gruppo della sapropterina 11 pazienti (33%) hanno tollerato il massimo supplemento di fenilalanina concesso, corrispondente a 50 mg/kg/die, 10 pazienti (30%) hanno tollerato una dose di compresa nell'intervallo 10-30 mg/kg/die, 7 pazienti hanno tollerato 1-10 mg/kg/die e 5 non hanno tollerato alcun supplemento. Nel gruppo del placebo, nessun paziente ha tollerato dosi di fenilalanina superiori a 10 mg/kg/die. Mediamente, il gruppo della sapropterina ha tollerato 21 mg/kg vs 3 mg/kg dei pazienti che non ricevevano alcun trattamento ($p < 0,001$).

Risultati endpoint secondario:

Dopo 3 settimane di trattamento con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die, la diminuzione media \pm SD del livello di fenilalanina nel sangue rispetto al livello basale è risultata essere di $148,5 \pm 134,2$ μ mol/L ($p < 0,001$).

Costo

Il costo di una confezione da 120 compresse solubili contenenti 100 mg di sapropterina cloridrato è 2490,04 € (*ex-factory*). Il costo minimo per un anno di trattamento, ottenuto considerando un bambino di 4 anni di media corporatura (16 kg) che assume 10 mg/kg/die, è 12.118 €.

Sicurezza

In generale, la sapropterina è risultata ben tollerata, probabilmente anche grazie alla sua struttura chimica, molto simile al substrato endogeno BH4. Circa il 35% dei 579 pazienti che hanno ricevuto il trattamento con la sapropterina (da 5 a 20 mg/kg/giorno) nell'ambito degli studi clinici ha sperimentato reazioni avverse. I disturbi più frequentemente documentati sono stati rinorrea⁴, dolore faringolaringeo, mal di testa, congestione nasale, tosse, vomito e ipofenilalaninemia. L'uso della sapropterina nei pazienti con compromissione epatica e renale non è stato indagato nello specifico per cui si raccomanda cautela in queste categorie di soggetti.

Conclusioni

La sapropterina ha dimostrato di determinare riduzioni statisticamente significative dei livelli di fenilalanina nel sangue ($p < 0,001$) in studi a breve termine, condotti verso placebo in pazienti precedentemente selezionati (*responder*). Poiché la dimostrazione di efficacia è avvenuta tramite un endpoint surrogato, ancorché accettato dal CHMP, resta da chiarire il reale impatto di questa nuova molecola in termini di miglioramento dei disturbi cognitivi e dei sintomi clinici⁵, conseguenze clinicamente rilevanti per i pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU) o carenza di tetraidrobiopterina (BH4). A ciò si aggiunge l'assenza di dati in pazienti con grado di malattia elevato e con carenza di BH4. In merito al profilo di sicurezza, dagli studi condotti non sono emersi aspetti critici legati all'impiego della sapropterina, tuttavia la loro brevità non consente di prevedere possibili complicanze derivanti dal un trattamento a lungo termine⁶.

Pur con i limiti sopra riportati, la sapropterina è un farmaco destinato ad una patologia orfana che, in pazienti attentamente selezionati, potrebbe consentire l'adozione di una dieta meno restrittiva e la prevenzione delle complicanze cliniche della patologia. La CRF esprime pertanto parere favorevole al suo inserimento in PTR con le modalità di richiesta e di eleggibilità previste dal Registro Nazionale Farmaci Orfani dell'AIFA.

Tuttavia, poiché gli studi disponibili indicano come solo la metà dei pazienti risponda al farmaco, la CRF limita la prosecuzione della terapia ai pazienti che, ad 1 mese dall'inizio della terapia, ottengono una riduzione $\geq 30\%$ dei livelli di fenilalanina alla dose massima raccomandata (20/mg/kg/die)⁷. Il controllo della fenilalaninemia nel sangue e gli aggiustamenti posologici devono essere effettuati a cadenza settimanale.

Infine, allo scopo di garantire un controllo adeguato dei livelli di fenilalanina nel sangue e del bilanciamento nutrizionale⁸, la CRF raccomanda un controllo attivo della fenilalanina nella dieta alimentare e dell'assunzione complessiva di proteine durante il trattamento con la sapropterina.

Bibliografia

1. Harrison's, Principles Of Internal Medicine 15th edition, Volume 2.
2. European Medicines Agency Procedure No. EMEA/H/C/000943.
3. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. Harvey L Levy et al., Lancet. 2007 Aug 11;370(9586):504-10.
4. Informazioni sui farmaci 2010: 34, n.1.
5. Sapropterin (Kuvan®) in the management of phenylketonuria. North east treatment advisory group, Aprile 2009.
6. Prescrire Int. 2010 Jun; 19 (107): 101-4.
7. DRUGDEX® System . Thomson Reuters (Healthcare) Inc. <http://www.thomsonhc.com> (accesso del 9 Novembre 2010).
8. Usha Rani Somaraju, Marcus Merrin, Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria, Cochrane Library, 11 May 2010.

Documento approvato nella seduta della CRF dell'11 novembre 2010