

Efeito do tratamento prolongado com sepiapterina na tolerância dietética à fenilalanina em pacientes com fenilcetonúria: resultados interinos do estudo de extensão – APHENITY

FRANCIAN VAN SPRONSEN¹; NICOLA LONGO²; LALI MARGVELASHVILI³; IDA VANESSA D SCHWARTZ⁴; HEIDI PETERS⁵; MARIA GIEWSKA⁶; TAKASHI HAMAZAKI⁷; ALEX LARKIN⁸; KIMBERLY INGALLS⁹; NEIL SMITH⁹; ANIA C MUNTUAU⁹; LARA M C LINO¹⁰; CAMILA MUNEMASSA¹⁰; ANDRESSA FEDERHEN¹⁰

¹ DIVISÃO DE DOENÇAS METABÓLICAS, HOSPITAL INFÂNCIA, BEATRIZ, CENTRO MÉDICO UNIVERSITÁRIO DE ORLINDEN; ² DEPARTAMENTO DE GENÉTICA HUMANA, UNIVERSIDADE DA CALIFÓRNIA, LOS ANGELES; ³ CENTRO DE CIRURGIA PEDIÁTRICA; ⁴ SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA; ⁵ HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE; ⁶ DEPARTAMENTO DE MEDICINA METABÓLICA DO ROYAL CHILDREN'S HOSPITAL; ⁷ DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, ENDOCRINOLOGIA, DIABETOLOGIA, DOENÇAS METABÓLICAS E CARDIOLOGIA DA UNIVERSIDADE MÉDICA DE HAMBURGO; ⁸ INSTITUTO DE DESENVOLVIMENTO; ⁹ DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, ESCOLA DE POS GRADUAÇÃO EM MEDICINA, UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE OSASKA; ¹⁰ BPTC THERAPEUTICS INC.; ¹¹ HOSPITAL INFÂNCIA UNIVERSITÁRIO, CENTRO MÉDICO UNIVERSITÁRIO DE HAMBURGO-EPENDORF; ¹⁰ PTC THERAPEUTICO DO BRASIL

INTRODUÇÃO

- A PKU é um erro inato do metabolismo da Phe decorrente de variantes patogênicas no gene PAH, que codifica a enzima PAH¹.
- A PAH converte a Phe em Tyr; portanto, sua deficiência resulta na elevação dos níveis de Phe no sangue e, se não tratada, pode ocasionar comprometimentos neurocognitivos e psicossociais^{1,2}.
- Uma dieta restrita em Phe, mantida por toda a vida, constitui o padrão atual de tratamento para pacientes com PKU^{3,4}. Contudo, essa abordagem pode afetar negativamente o crescimento, o estado nutricional e a QVRS desses pacientes^{3,4}. Além disso, a adesão a essa dieta também é desafiadora, sobretudo na transição da infância para a adolescência e a idade adulta⁵.
- Nesse sentido, a liberalização da dieta pode representar um objetivo terapêutico importante, capaz de contribuir para a melhora dos desfechos em pacientes com PKU⁶.
- A sepiapterina sintética, uma nova formulação da sepiapterina endógena, é uma terapia oral aprovada para uso em pacientes adultos e pediátricos com PKU na União Europeia e na Austrália (todas as idades) e nos EUA (a partir de 1 mês de vida)⁷⁻¹¹.
- No estudo de Fase 3 APHENITY (NCT05099640), o tratamento com sepiapterina por 6 semanas promoveu reduções significativas e clinicamente relevantes nos níveis de Phe no sangue, em comparação ao placebo, em um grande número de participantes com PKU⁸.

OBJETIVO

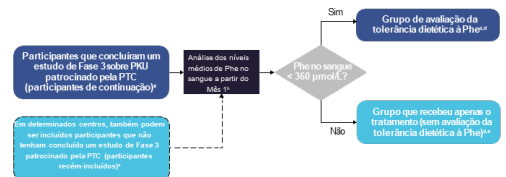
- Avaliar a segurança a longo prazo da sepiapterina e seu efeito sobre a tolerância dietética à Phe em crianças e adultos com PKU na extensão do estudo de Fase 3 APHENITY aberto e em andamento (NCT05166161)

METODOLOGIA

O estudo de extensão APHENITY é um estudo multicêntrico aberto, de Fase 3, em andamento e de longa duração.

- Inclui participantes com PKU que concluíram um ensaio clínico de Fase 3 sobre PKU patrocinado pela PTC (participantes de continuação), assim como participantes recém-incluídos (Figura 1)

Figura 1. Desenho do Estudo de Extensão APHENITY (NCT05166161)



Todos os participantes de extensão receberam sepiapterina oral, uma vez ao dia, por 3 anos, conforme definido na Parte 1 do estudo APHENITY; a dose foi ajustada de acordo com a idade e o peso (0 a <4 meses: 75 mg/kg; 4 a <12 meses: 40 mg/kg; 12 a <24 meses: 20 mg/kg; 24 a <36 meses: 10 mg/kg; 36 a <48 meses: 5 mg/kg; 48 a <60 meses: 2,5 mg/kg). A média dos níveis de Phe no sangue antes dos dias 1, 10 e 14 foi utilizada para determinar a elegibilidade de continuação para inclusão nas 26 semanas de avaliação de tolerância dietética à Phe. Os participantes passaram por uma avaliação de tolerância dietética à Phe por 26 semanas, com visitas a cada 2 semanas, para a Semana 26. Os níveis de Phe no sangue foram avaliados na Semana 26 e 30. Os participantes de continuação foram avaliados na Semana 26 e 30. Os participantes de continuação e o regime alimentar foram documentados em todas as visitas do estudo. Crianças de Phe e Tyr no sangue foram realizadas, mensalmente, a QVRS foi avaliada a cada 6 meses. Nessas participações, a liberalização gradual da dieta era opcional, caso esta permanecesse estável com níveis de Phe no sangue <360 µmol/L por 2 meses consecutivos.

- A duração mínima prevista do tratamento é de ≥ 1 ano
- Na visita do Mês 2, Dia 1, foram avaliados os níveis médios de Phe no sangue referentes ao Mês 1; participantes com níveis <360 µmol/L foram considerados elegíveis para uma avaliação concomitante de tolerância dietética à Phe, com duração de 26 semanas
- Durante a avaliação, os níveis médios de Phe no sangue e a ingestão dietética de Phe (com base em registros alimentares de 3 dias) foram avaliados quinzenalmente, sendo permitidas alterações na ingestão dietética de Phe conforme um algoritmo previamente estabelecido (Tabela 1)

Table 1. Guidance algorithm for increasing dietary Phe based on blood Phe levels

Nível de Phe no sangue	Ação
0-180 µmol/L	Aumentar a ingestão dietética de Phe em 15 mg/kg/dia
181-240 µmol/L	Aumentar a ingestão dietética de Phe em 10 mg/kg/dia
241-300 µmol/L	Aumentar a ingestão dietética de Phe em 5 mg/kg/dia
301-359 µmol/L	Não realizar alterações
≥ 360 µmol/L	- Primeira ocorrência: não realizar alterações - Segunda ocorrência: desfazer o último aumento da ingestão dietética de Phe - Terceira ocorrência consecutiva: não alterar a prescrição de Phe e manter a redução estabelecida após a segunda ocorrência - Quarta ocorrência consecutiva: desfazer mais uma etapa do aumento dietético

- Os participantes que apresentaram níveis médios de Phe no sangue ≥ 360 µmol/L mantiveram o tratamento diário, mas foram incluídos na avaliação da tolerância dietética à Phe
- Os desfechos primários são a variação da ingestão dietética de Phe do valor inicial até a Semana 26 durante a avaliação de tolerância dietética à Phe e a segurança a longo prazo da sepiapterina

- A ingestão dietética de Phe foi avaliada no grupo de avaliação da tolerância dietética à Phe, composto por participantes que receberam ≥ 1 dose do medicamento em estudo ao longo das 26 semanas de avaliação da tolerância dietética à Phe
- A segurança foi avaliada no grupo de análise de segurança, composto por todos os participantes que receberam ≥ 1 dose do medicamento em estudo

RESULTADOS E DISCUSSÃO

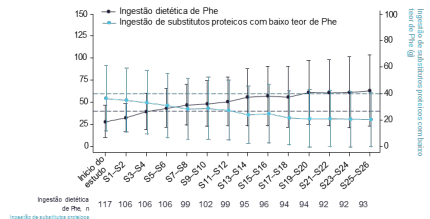
Até 4 de fevereiro de 2025, 223 participantes haviam recebido sepiapterina e 117 haviam sido incluídos na avaliação de tolerância dietética à Phe

- Na data de corte, 136 participantes (61,0%) haviam completado 6 meses de estudo e 126 participantes (66,5%) haviam completado 12 meses
- A mediana (mín., máx.) da idade dos 223 participantes foi de 13,0 (0,2, 55,0) anos
 - Até todo, 70,4% dos participantes tinham idade <18 anos e 2,7% tinham <6 meses
- Até todo, 117 participantes (dos quais 36 eram recém-incluídos) apresentaram níveis médios de Phe no sangue <360 µmol/L durante o Mês 1 e compuseram o grupo de avaliação da tolerância dietética à Phe

A sepiapterina possibilita uma liberalização significativa da dieta, mantendo os níveis de Phe no sangue dentro da faixa desejada

- A ingestão dietética de Phe foi avaliada no grupo de avaliação da tolerância dietética à Phe (n = 117)
 - Quase todos os participantes (94,0%) aumentaram a ingestão dietética de Phe em algum momento ao longo das 26 semanas de avaliação da tolerância dietética à Phe; 68,4% dobraram e 32,5% triplicaram sua ingestão de Phe em relação ao valor inicial
 - A ingestão dietética média (DP) de Phe aumentou de 28,5 (18,2) mg/kg/dia no início do estudo (n = 117) para 63,2 (40,8) mg/kg/dia na Semana 26 (n = 93) (Figura 2); correspondendo a uma variação média dos MQ de 38,8 (IC 95%: 31,6, 42,0) mg/kg/dia
 - O aumento correspondente na ingestão diária de proteína, estimado pela média dos MQ (EP), foi de 28,2 (2,5) g/dia (aumento de 170,7%) (Figura S1)
- No total, 69,1% dos participantes alcançaram a IDR ajustada para idade referente a proteínas
 - Paralelamente, a ingestão média (DP) de substitutos proteicos com baixo teor de Phe diminuiu de 36,2 (2,7) g/dia no início do estudo (n = 117) para 20,3 (20,4) g/dia na Semana 26 (n = 93) (Figura 2); o que corresponde a uma variação média dos MQ (EP) de -17,1 (1,4) g/dia (redução de 46,7%)
- Na Semana 26, os níveis médios (DP) de Phe no sangue mantiveram-se inferiores ao limite recomendado de 360 µmol/L na Semana 26 (35,5) [234,8] µmol/L, n = 92
- A variação média dos MQ da ingestão dietética diária de Phe no início do estudo até a Semana 26, estratificada por subgrupo (idade, resposta à BH₄, tratamento farmacológico na triagem e PKU clássica diagnosticada bioquimicamente), mostrou-se consistente com os resultados da análise primária (ver Tabela S2 através do código QR)
- Dos participantes que receberam BH₄ na triagem, 42,9% dobraram a ingestão de Phe no início do estudo até a Semana 26

Figura 2. Ingestão dietética de Phe e de substitutos proteicos com baixo teor de Phe no início do estudo até a Semana 26 em participantes do Grupo de Avaliação da Tolerância Dietética à Phe (n = 117)



- A segurança foi avaliada no grupo de análise de segurança (N = 223)
 - A mediana (mín., máx.) de exposição à sepiapterina no grupo de análise de segurança foi de 376 (1, 1087) dias
 - Até todo, 60 participantes (26,9%) apresentaram EAEs relacionados ao tratamento (Tabela 2), sendo que a maioria era de gravidade leve ou moderada
 - Os EAEs associados ao tratamento mais comumente relatados em ≥ 2% dos participantes foram sintomas gastrointestinais, cefaleia e fadiga (ver Tabela S2 através do código QR)
 - Três participantes (1,3%) interromperam o uso de sepiapterina devido a EAEs relacionados ao tratamento

Categoria dos EAs, n (%), número de eventos	Total (N = 223)
EAEs*	
Qualquer evento	154 (69,1), 900
Relacionado ao tratamento*	60 (26,9), 147
EAEs relacionados ao tratamento relatados em ≥ 2% dos participantes	
Diarréia	10 (2,2), 18
Feces descoloridas	10 (2,2), 19
Cefaleia	15 (6,7), 21
Fadiga	5 (2,2), 6
Constipação	5 (2,2), 7
Vômitos	5 (2,2), 8
EAEs grau 3 ou maior	
Qualquer evento	9 (4,0), 12
Relacionado ao tratamento*	1 (0,4), 1
Aumento da tendência a sangramento	1 (0,4), 1
EAEs que levaram à interrupção do tratamento	
Qualquer evento	3 (1,3), 4
Relacionado ao tratamento*	3 (1,3), 4
Constipação e náusea	1 (0,4), 2
Aumento da tendência a sangramento*	1 (0,4), 1
Cefaleia*	1 (0,4), 1
EAEs graves	
Qualquer evento	4 (1,8), 7
Relacionado ao tratamento*	0
EAEs que resultaram em óbito	0

CONCLUSÃO

- Os resultados interinos desta estudo de extensão de longa duração demonstram que o tratamento com sepiapterina possibilita que um grande número de participantes com PKU aumentem significativamente sua ingestão dietética de Phe
 - Isso engloba participantes que não respondem à BH₄, aqueles que já haviam sido tratados com BH₄, e aqueles com PKU clássica diagnosticada por meio de exames bioquímicos
- A sepiapterina foi bem tolerada em crianças e adultos, sem o surgimento de preocupações de segurança com o uso prolongado
- Esses dados fornecem evidências adicionais quanto ao benefício clínico da sepiapterina, possibilitando a liberalização da dieta em pacientes com PKU ao mesmo tempo em que mantém os níveis de Phe no sangue dentro das metas estabelecidas nas diretrizes, um objetivo crucial no tratamento da PKU

REFERÊNCIAS

1. Ellaway NJ et al. Hum Genomics 2016;12:16-22. 2. van Wieringa MJ et al. Orphanet J Rare Dis 2017;12:162. 3. Anton-Pardo A et al. Children 2012;19:94. 4. van Wieringa MJ et al. Mol Genet Metab 2015;109:125. 5. Smith WE et al. Genet Med 2015;27:101289. 6. Clouston J et al. Eur J Health Econ 2022;93:1005. 7. Evans RAJ et al. Nutrients 2022;14:3874. 8. Mundt AC et al. Lancet 2024;404:1333-43. 9. PTC Therapeutics. Summary of product characteristics. Sephepha EMA. 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/products/summary-of-product-characteristics>. 10. PTC Therapeutics. Australian product information. Sephepha. 2025. <https://www.ema.gov.au/medicines/products/summary-of-product-characteristics>. 11. PTC Therapeutics. Australian product information. Sephepha. 2025. <https://www.ema.gov.au/medicines/products/summary-of-product-characteristics>.

EAEs foram definidas como EAs que surgiram ou se agravaram após a primeira dose do medicamento em estudo. EAEs, avaliadas pelo investigador, como "provavelmente relacionadas", "provavelmente relacionadas" ao medicamento em estudo, ou "correlação não informada". Um participante apresentou sintomas de intolerância (diarreia, vômitos, náusea) em estudos clínicos que trataram com sepiapterina em estudos clínicos. Esses dados não representam uma interrupção da sepiapterina ou interrupção da dieta após a interrupção. O participante não apresentou sintomas de intolerância (diarreia, vômitos, náusea) em estudos clínicos que trataram com sepiapterina em estudos clínicos. Esses dados não representam uma interrupção da sepiapterina ou interrupção da dieta após a interrupção.

Símbolos: BH₄, tetrahidrobiopterina; DP, desvio padrão; EA, evento adverso; EAE, evento adverso relacionado ao tratamento; EP, erro padrão; GI, gastrointestinal; IC, intervalo de confiança; IDR, ingestão dietética recomendada; máx., máximo; mín., mínimo; MQ, mínimos quadrados; n, número de participantes; PAH, fenilalanina hidroxilase; Phe, fenilalanina; PKU, fenilcetonúria; QVRS, qualidade de vida relacionada à saúde; S, semana; Tyr, tirosina.