

AMPLIFY: um estudo de Fase 3 comparando a eficácia e a segurança da sapiapterina e da sapropterina em crianças e adultos com fenilcetonúria

ANITA INWOOD¹, MARIA GIZEWSKA², RENÁTYA TYOVÁ³, OLÍVIA FJELLBIRKELAND⁴, EVA MARIA VENEGAS MORENO⁵, ALBERTO BURLINA⁶, ALEX LARKIN⁷, ZHENMING ZHAO⁷, KIMBERLY INGALLS⁷, NEIL SMITH SMITH⁷, LARA M C LINO⁸, CAMILA MUNEMASSA⁹, ANDRESSA FEDERHEN⁹

1 QUEENSLAND LIFESPAN METABOLIC MEDICINE SERVICE QUEENSLAND CHILDREN'S HOSPITAL SOUTH BRISBANE; 2 DEPARTMENT OF PEDIATRICS ENDOCRINOLOGY DIABETOLOGY METABOLIC DISEASES AND CARDIOLOGY OF THE DEVELOPMENTAL AGE COPENHAGEN MEDICAL UNIVERSITY; 3 DEPARTMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS THIRD FACULTY OF MEDICINE CHARLES UNIVERSITY; 4 CENTER FOR INHERITED METABOLIC DISEASES DEPARTMENT OF PEDIATRICS AND ADOLESCENT MEDICINE COPENHAGEN UNIVERSITY HOSPITAL RIGSHOSPITAL; 5 UNIDAD DE GESTION CLINICA DE ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO; 6 DIVISION OF INHERITED METABOLIC DISEASES UNIVERSITY OF PADUA; 7 PTC THERAPEUTICS INC.; 8 PTC THERAPEUTICS 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, que se não tratada, pode ocasionar comprometimentos neurológicos e neuromusculares, além de transtornos comportamentais e psiquiátricos²⁻³.
- As alternativas de tratamento para pessoas com PKU incluem uma dieta com restrição de Phe, mantida por toda a vida, ou terapia farmacológica com sapropterina ou pegvaloptasina⁴⁻⁵.
- Entretanto, ainda existem necessidades não atendidas no tratamento de PKU devido às limitações das terapias atuais, tais como falta de adesão, respostas metabólicas à dieta, ausência de remissão e questões de segurança.
- A sapiapterina sintética, uma nova formulação da sapiapterina endógena, é uma terapia oral aprovada para uso em adultos e pacientes pediátricos com PKU na União Europeia e na Austrália (todas as idades), e nos EUA (a partir de 1 mês de vida)⁶⁻⁷.
- Em um estudo de Fase 2, aberto, controlado aleatoriamente e de tipo all-comer (sem seleção adicional dos participantes quanto à presença de fenilceto PKU respondente à BH4, ACTN3/58160/103127), a sapiapterina 60 mg/kg/dia promoveu reduções estatisticamente significativas na média do MQ referente aos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal e mostrou-se mais eficaz na redução desses níveis que a sapropterina 20 mg/kg/dia⁸.

OBJETIVO

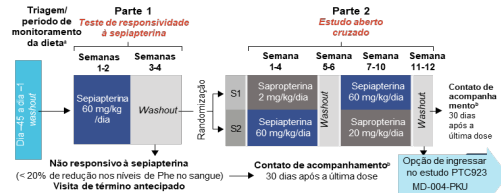
- Apresentar os resultados do estudo de Fase 3 AMPLIFY (SBCRTN102999), cujo objetivo foi confirmar os resultados de Fase 2 no modo de comparação direta entre a eficácia da sapiapterina 60 mg/kg/dia e da sapropterina 20 mg/kg/dia em participantes com PKU e idade ≥ 2 anos, além de avaliar a segurança da sapiapterina.

METODOLOGIA

O AMPLIFY foi um estudo global, de Fase 3, dividido em duas partes, randomizado, cruzado, aberto e controlado ativamente.

- Erão elegíveis os participantes com idade ≥ 2 anos, diagnóstico clínico de PKU associado à hiperfenilalaninemia (histórico de ≥ 2 dias consecutivos de Phe no sangue ≥ 600 µmol/L) e níveis de Phe no sangue ≥ 360 µmol/L durante a terapia vigente.
- A Parte 1 consistiu em um teste aberto de responsividade à sapiapterina no qual os participantes receberam sapiapterina 60 mg/kg/dia durante 14 dias (Figura 1).
- Aquelles que apresentaram redução ≥ 20% nos níveis de Phe no sangue ingressaram na Parte 2 do estudo, após um período de eliminação (washout) da sapiapterina de 14-21 dias.
- A Parte 2 consistiu em um período de tratamento randomizado, aberto e cruzado no qual os participantes foram alocados na proporção 1:1 para sapiapterina 60 mg/kg/dia ou sapropterina 20 mg/kg/dia por 4 semanas (período de tratamento 1), seguidas de 14 dias de washout e 4 semanas do tratamento alternativo (período de tratamento 2).
- A randomização foi estratificada com base na porcentagem média de redução nos níveis de Phe no sangue (≥ 20-30% e < 20-30% na Parte 1).
- Ao longo do estudo, os participantes mantiveram sua dieta habitual, sem modificações.
- O desfecho primário foi a variação média de Phe no sangue em relação ao valor basal, considerando a média dos níveis nas Semanas 3-4 de cada período de tratamento na Parte 2.
- Os desfechos secundários incluíam: a proporção de participantes com níveis basais de Phe no sangue ≥ 600 µmol/L que alcançaram níveis < 600 µmol/L após cada período de tratamento na Parte 2; a proporção de participantes com níveis basais de Phe no sangue ≥ 360 µmol/L que alcançaram níveis < 360 µmol/L após cada período de tratamento na Parte 2; e segurança (avaliada por EAs, exame físico, avaliação de sinais vitais, ECG de 12 derivações e exames laboratoriais clínicos de rotina).

Figura 1. Desenho do estudo AMPLIFY



RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo AMPLIFY foi concluído em março de 2025, com 82 participantes tratados⁹.

- A distribuição dos participantes é apresentada na Figura S1 (acesso por meio de código QR). Dos 111 participantes todos, 82 foram incluídos na Parte 1 e receberam sapiapterina 60 mg/kg/dia.
- Na Parte 1, 67 dos 82 participantes (82%) apresentaram redução ≥ 20% nos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal, sendo que 62 dos 67 (93%) obtiveram redução ≥ 30% em relação ao valor basal.
- Na Parte 2, a idade média (DP) dos participantes no momento da triagem foi de 15,8 (10,8) anos.
- Uma parcela significativa dos participantes já havia recebido terapia com sapropterina (Tabela 1).
- Vou a Tabela S1, disponível via código QR, para ter acesso a dados demográficos e básicos adicionais.

Tabela 1. Características básicas demográficas e clínicas dos participantes da Parte 2 (CAP)⁹

Características	Sequência 1 (n = 28)	Sequência 2 (n = 30)
Idade no momento da triagem, anos, média (DP)	14,8 (7,43)	15,2 (12,18)
< 18 anos, n (%)	22 (78,6)	25 (83,3)
≥ 18 anos, n (%)	6 (21,4)	5 (16,7)
Terapia prévia com sapropterina, n (DP)		
Sim	23 (82,1)	27 (90,0)
Não	5 (17,9)	3 (10,0)
Em uso de sapropterina no momento da triagem, n (%)		
Sim	14 (50,0)	17 (56,7)
Não	14 (50,0)	13 (43,3)
Nível de Phe no sangue no momento da triagem ^a , µmol/L, média (DP)	603,1 (200,20)	557,1 (129,60)
PKU clássico ^b , n (%)		
Sim	3 (10,7)	5 (16,7)
Não	25 (89,3)	25 (83,3)

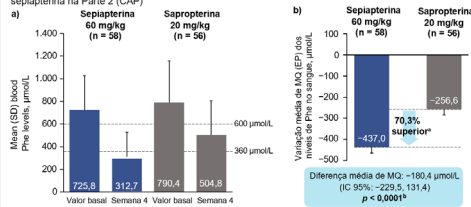
^a CAP incluiu participantes que apresentaram redução ≥ 30% dos níveis de Phe na Parte 1, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2.
^b Média dos níveis mais recentes de Phe, incluído o valor obtido na triagem.
^c A PKU clássica incluiu indivíduos com 2 concentrações de Phe > 1.200 µmol/L, registradas em histórico médico, com exceção de valores de triagem neonatal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Parte 2, a sapiapterina foi superior à sapropterina na redução dos níveis de Phe no sangue.

- A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue, em relação ao valor basal, foi 70,3% maior com sapiapterina (−437,0 [27,95] µmol/L) do que com a sapropterina (−256,6 [28,22] µmol/L) (Figura 2).

Figura 2. (a) Níveis absolutos médios de Phe no sangue e (b) variação média de MQ nos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP)



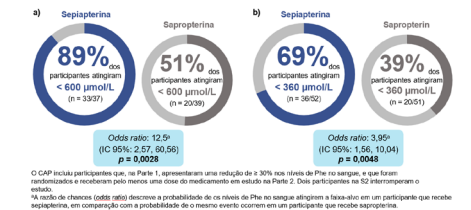
O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo. Os dados de Sapiapterina e Sapropterina 3-4 dias de tratamento na Parte 2.

Redução relativa da média de MQ com sapiapterina vs. sapropterina. ^a O valor de p corresponde à diferença da média de MQ.

A sapiapterina permitiu que mais participantes atingissem os níveis-alvo de Phe no sangue em comparação com a sapropterina^{10,11}.

- Uma parcela significativamente maior de participantes atingiram os níveis-alvo de Phe com sapiapterina se comparada à sapropterina (Figura 3).

Figura 3. Proporção de participantes do CAP que atingiram níveis de Phe no sangue (a) ≥ 600 µmol/L após cada período de tratamento na Parte 2, naqueles com níveis basais de Phe no sangue ≥ 600 µmol/L, e (b) < 360 µmol/L após cada período de tratamento na Parte 2, naqueles com níveis basais de Phe no sangue ≥ 360 µmol/L.



O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo.

A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP).

O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo.

A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP).

O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo.

A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP).

O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo.

A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP).

O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo.

A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP).

O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo.

A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP).

O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo.

A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP).

O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo.

A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP).

O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo.

A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP).

O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo.

A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP).

O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo.

A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP).

O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo.

A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP).

O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo.

A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP).

O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo.

A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP).

O CAP incluiu participantes que, na Parte 1, apresentaram uma redução ≥ 30% dos níveis de Phe no sangue, e que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo na Parte 2. Dos participantes na SC, interromperam o estudo.

A redução da média de MQ (EP) dos níveis de Phe no sangue em relação ao valor basal em participantes com PKU que receberam sapiapterina e sapiapterina na Parte 2 (CAP).

REFERÊNCIAS e ABREVIATURAS

- BH4, tetrahidropterina; CAP, conjunto de análise primária; CAS, conjunto de análise de segurança; DP, desvio padrão; EA, evento adverso; EP, erro padrão; GI, gastrointestina; IC, intervalo de confiança; MQ, mínimos quadrados; n, número de participantes; PAH, fenilalanina hidroxilase; Phe, fenilalanina; PKU, fenilcetonúria; QR, quick response; S1, Sequência 1; S2, Sequência 2; Tyr, tirosina.
- 1. Shewany M et al. Hum Genom 2022;16:22. 2. van Wageningen M et al. Optom J Fam 2017;12:62. 3. Blau N et al. Lancet 2009;373:1417-27. 4. Marini AC et al. Lancet 2004;364:1333-45. 5. PTC Therapeutics. Summary of product characteristics, Sapiapterina. 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sapiapterina-epar-product-information_en.pdf (Accessed August 2025). 6. PTC Therapeutics. Prescribing information, Sapiapterina. FDA, 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/216008Orig1s000.pdf (Accessed August 2025). 7. PTC Therapeutics. Available product information, Sapiapterina. TGA, 2025. <https://www.tga.gov.au/files/2025/08/2025-08-04-202500417210101.pdf> (Accessed August 2025). 8. Belloirio E et al. Metabolism 2025;165:15918. 9. SBCRTN102999. <https://www.clinicaltrials.gov/study/SBCRTN102999> (Accessed July 2025). 10. Smith WE et al. Genet Med 2025;27:10128. 11. van Wageningen M et al. Mol Genet Metab 2025;145:109125.