

KUVAN: è realmente efficace e sicuro ? (2/3)

Come ho già anticipato in un [altro articolo](#), sul magazine online **National PKU News**, a partire dalla Primavera/Estate 2008, sono apparsi una serie di articoli ¹⁾ che affrontano alcuni aspetti interessanti relativi alla sicurezza e all'efficacia del farmaco Kuvan. Di seguito vi propongo un approfondimento, con la traduzione di uno degli articoli successivi.

La FDA non avrebbe dovuto approvare il Kuvan

Nella newsletter dell'autunno del 2007, l'editore Virginia Schuett, ha scritto un articolo dal titolo **Dovrei provare il nuovo farmaco ? Confronto tra rischi e benefici**, in cui si descrivevano alcune preoccupazioni sul nuovo farmaco Kuvan, prima della sua approvazione da parte della FDA. Le considerazioni dell'autore erano basate sul fatto che ognuno avrebbe dovuto confrontare i rischi rispetto ai benefici nella propria situazione personale. Considerato l'elevato interesse della comunità PKU rispetto al nuovo farmaco, l'editore ha affidato a due ricercatori esterni, le valutazioni sui dati forniti dalla FDA e che hanno portato all'approvazione del Kuvan nel dicembre 2007. I risultati di questa analisi sono stati sorprendenti e inducono a riflettere più attentamente prima di usare il farmaco.

I due scienziati sono un esperto di test clinici bio-statistici, il Dott. Richard Kronmal ed un farmacologo con vasta conoscenza di farmaci e dei processi di approvazione della FDA, il Dott. Larry Sasiche. Forse nessuno è più adatto del Dott. Kronmal (marito dell'editore di National PKU News) ad esprimere giudizi su farmaci e test clinici, avendo egli dedicato la sua intera vita professionale, oltre quaranta anni, alla ricerca medica attraverso test clinici presso l'Università di Washington. Ha una notevole conoscenza della FDA e dei processi di approvazione dei farmaci, avendo collaborato con un Comitato Consultivo della FDA per quattro anni. E' stato inoltre consulente di industrie farmaceutiche, è stato (e continua ad essere) membro di molti Gruppi di Controllo della Sicurezza dei Dati di industrie farmaceutiche. Infine, ha una lunga storia di collaborazione con ricerche sulla PKU come consulente di bio-statistico sia per National Collaborative Study of Children Treated for PKU e sia per International Maternal PKU Collaborative Study. Kronmal ha collaborato, nella stesura dell'articolo, con il Dott. Larry Sasich, PharmD, MPH, FASHP, LECOM School of Pharmacy. Il Dott. Sasich ha lavorato per oltre 10 anni come ricercatore analista presso il Public Citizen's Health Research Group Washington, DC, prima di assumere il suo attuale incarico di docente in farmacologia. Ha maturato esperienze nei rapporti con la FDA, nell'accesso alle informazioni sui farmaci da parte dei consumatori, sulla sicurezza dei farmaci ed il costo dei farmaci prescrivibili. E' il co-autore Worst Pills, Best Pills e per 12 anni il maggior responsabile Worst Pills, Best Pills News, un bollettino d'informazione scritto per i consumatori sulla sicurezza dei farmaci.

Quando un paziente o un familiare di un paziente valuta se adottare o no un nuovo farmaco, entrano in gioco quattro fattori decisivi:

- l'efficacia comparata (il nuovo farmaco é migliore di quelli esistenti o delle terapie che non fanno uso di farmaci ?);
- l'efficacia;
- la sicurezza;
- il costo.

Certamente, l'alto costo del Kuvan é un problema, ma é un aspetto che esula da questa trattazione. In questo articolo ci riferiremo ai documenti prodotti dalla FDA che hanno portato all'approvazione del Kuvan (anche conosciuto con il nome *sapropterina*) per il trattamento della PKU. Tutte le citazioni sono tratte dai documenti che sono disponibili sul sito web della FDA all'indirizzo <http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2007/022181TOC.htm>. Questi documenti sono rigorosi report dei dati e delle prove cliniche che la BioMarin ha fornito per supportare l'approvazione del Kuvan.

La dieta PKU

Lo sviluppo della dieta PKU, un trattamento estremamente efficace e sicuro per la PKU, é uno dei maggiori risultati medici conseguiti nel ventesimo secolo. Quando la dieta é stata sviluppata esisteva

un chiaro e necessario bisogno di una cura, perché la PKU non curata dava luogo a ritardo mentale e altri problemi neurologici. Basta leggere le storie dei vincitori della Borsa di Studio Guthrie, per apprezzare il successo della dieta. La dieta PKU si è anche dimostrata essere molto sicura. Dopo oltre 40 anni dalla sua introduzione non si conoscono effetti indesiderati dovuti alla dieta. Per questo motivo, ci chiediamo se ci fosse bisogno di una nuova cura e quanto una nuova cura sia utile in aggiunta alla dieta ?

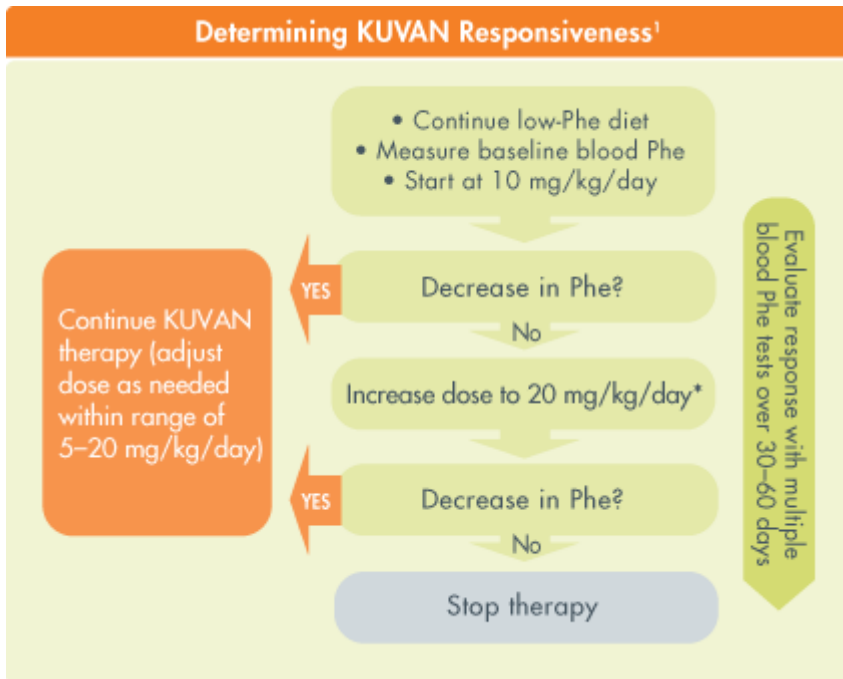
Qual é il bisogno del Kuvan ?

A supporto della necessità del Kuvan, la FDA, nel sommario dei report complessivi, scrive: *L'accettazione della dieta, specialmente nei bambini più grandi, negli adolescenti e negli adulti é difficile e la non tolleranza negli anziani é pressoché universale. Gli impedimenti all'accettazione sono di tipo economici, psicosociali e legati ai sistemi sanitari di supporto. Quindi, sono chiaramente necessarie altre forme di cura per la PKU.* Noi pensiamo che questa premessa é in parte falsa. Se da un lato non ci sono dati disponibili sul grado di non accettazione della dieta, chiunque legga questo notiziario o partecipa alle attività di gruppi PKU, sa bene che ci sono molti bambini, adolescenti ed adulti PKU che seguono perfettamente la dieta e prevedono di farlo a vita. Non neghiamo che mantenere la dieta sia difficile per alcuni e ci sono molti soggetti PKU che non la accettano completamente o in parte. In ogni caso, crediamo che il Kuvan non risolverà (ed anzi può peggiorare) i problemi economici riportati dalla FDA a causa del suo costo alto e l'incertezza considerevole che riguarda la possibile copertura assicurativa a vita di questi costi. Nè c'è alcuna certezza che per la maggior parte di persone, con una dieta *rilassata* che può essere favorita dall'utilizzo del Kuvan, risolverà, i problemi psicosociali o i problemi strutturali dei sistemi sanitari che impediscono di condurre i test del livello di phe nel sangue. In altre parti del rapporto, la FDA afferma che *non esiste un livello di phe nel sangue al di sotto del quale é assicurato uno sviluppo neurocognitivo normale*, e suggerisce che il rischio di *'danneggiamento delle funzionalità neurocognitive* é sempre presente anche per coloro che sono sotto controllo. Sebbene la FDA ritiene veritiere tali affermazioni e giustifica con ciò la necessità del Kuvan e l'urgenza della sua approvazione, non esiste alcuna evidenza documentata che dimostri che bambini o chiunque mantenga un buon livello di phe nel sangue corra il rischio di *'danneggiamento delle funzionalità neurocognitive'*.

Qual é il beneficio (e l'efficacia) dell'assunzione del Kuvan ?

Nel decidere quale sia il parametro su cui valutare l'efficacia del Kuvan, la FDA ha accettato la proposta della BioMarin ovvero che *il livello di phe nel sangue sia un accettabile indicatore primario nei test clinici per i processi NDA* (NDA = Richiesta per Nuovo Farmaco, ndt); la BioMarin é stata comunque obbligata a presentare un piano di follow-up post-approvazione dei pazienti per valutare al meglio i benefici potenziali a lungo termine del trattamento (ad esempio, rispetto ad un marker clinico a lungo termine quale l'IQ e la condizione neuropsicologica).

Marker surrogato e Kuvan



Dal sito <http://www.kuvan.com>

Un indicatore come il livello di phe nel sangue é chiamato marker *surrogato* (sostitutivo), ovvero, é una misura che é associata ad un marker clinico primario (in questo caso, l'IQ) ma non é una misura completamente soddisfacente dell'effetto del farmaco sul reale obiettivo importante per il paziente, come l'IQ e la condizione neuropsicologica. Questa é la ragione per la quale la FDA ha richiesto alla BioMarin di presentare un piano di follow-up post-approvazione per studiare gli effetti del Kuvan su un indicatore clinicamente importante. La politica della FDA di permettere l'approvazione di un farmaco basando i test su un marker surrogato, é stata fortemente criticata recentemente a causa di esempi in cui un farmaco aveva effetti positivi sul marker surrogato, ma era dannoso per il paziente. Recentemente, la FDA non sta accettando ulteriormente l'utilizzo di marker surrogati, ed invece ha richiesto alle aziende farmaceutiche di mostrare l'efficacia attraverso indicatori clinicamente significativi. Per esempio, nel caso della Fibrosi Cistica, la FDA richiede studi su pazienti che dimostrino che ogni nuovo antibiotico diminuisca la durata dell'ospedalizzazione e/o per l'uso di antibiotici via endovena che gli studi mostrino un miglioramento della funzionalità del polmone.

Non siamo d'accordo con la FDA che un effetto positivo del Kuvan sul livello di phe nel sangue sia sufficiente a determinare l'approvazione del farmaco. Storicamente, la richiesta di studi post-approvazione non si é dimostrata una strategia vincente per la determinazione dell'efficacia e della sicurezza di un farmaco. Questa politica ha fallito per molte ragioni. Innanzitutto, la FDA non é stata abbastanza forte nel costringere le casa farmaceutiche ad attenersi a questi obblighi. In secondo luogo, le case hanno pochi vantaggi a fare queste ricerche in un tempo ragionevole e a farle, soprattutto bene. Terzo, una volta che il farmaco é sul mercato ed é ampiamente utilizzato, é difficile trovare pazienti da inserire in uno studio comparato del farmaco con un trattamento alternativo.

A causa di questi fattori, spesso sono necessari molti anni prima che si scopra che un farmaco ampiamente utilizzato é inefficace o pericoloso. Crediamo che la FDA avrebbe dovuto richiedere studi di opportuna ampiezza e durata per valutare l'effetto del Kuvan sullo sviluppo intellettuale e la condizione neuropsicologica (come anche i controlli a lungo termine sui livelli di phe nel sangue) prima, non dopo l'approvazione. Questi studi probabilmente avrebbero richiesto centinaia di soggetti e molti anni di follow-up; ma solo studi di questo tipo possono offrire le informazioni necessario giudicare la vera efficacia (e la sicurezza) del Kuvan.

I test clinici della BioMarin

Gli studi clinici della BioMarin hanno mostrato che il Kuvan abbassa in modo modesto il livello di phe nel sangue in circostante particolarmente controllate e solo in alcuni pazienti. I primi test che hanno evidenziato un abbassamento del livello di phe sono iniziati con 489 pazienti che non erano a dieta. Dopo 8 giorni di trattamento con il Kuvan, il calo medio dei livelli di phe é stato solo del 10%. 96 pazienti sono stati considerati *responsivi* in base al criterio di una diminuzione almeno del 30% del livello di phe nel sangue dopo 8 giorni di trattamento. Occorre notare che pazienti con valori di phe nel sangue maggiore di 10 mg/dl all'inizio dello studio, erano solo il 15% di 428 pazienti, quindi non con la stessa probabilità di rispondere positivamente al trattamento rispetto ai pazienti con livelli di phe inferiori a 10 mg/dl (all'inizio dello studio erano il 54%). Questo é importante per due ragioni. Innanzitutto, mostra che tra i pazienti PKU, quelli che hanno elevati livelli di phe, poco rispondono al Kuvan. In secondo luogo, l'impatto dell'assunzione del Kuvan su pazienti con livelli di phe inferiori a 10 mg/dl é poco significativo rispetto ai loro valori assoluti (per esempio, un calo del 30% rispetto a 10 mg/dl é, in valore assoluto, solo di 3 mg/dl). Questo screening é stato seguito da uno studio casuale, in cui dei 96 *responsivi*, 41 pazienti sono stati trattati con il Kuvan e 45 con un placebo per un periodo di 8 settimane.

Questo test ha offerto la prova convincente che il Kuvan abbassa livelli di phe nei *responsivi* approssimativamente del 32% rispetto al placebo con una dose giornaliera di 10 mg/kg. Del test successivo (PKU-004, una estensione dello studio di screening precedente) la FDA così riassume i risultati: *Così, i risultati complessivi per PKU-004 mostrano una chiara risposta alla sapropterina (Kuvan) dei livelli di phe nel sangue di pazienti PKU BH4-responsivi, con differenze statisticamente significative delle variazioni di livello di phe nel sangue in funzione delle diverse dosi giornaliere (5, 10, e 20 mg/kg). I risultati mostrano anche che l'effetto del trattamento con la sapropterina sui livelli di phe nel sangue sono stati mantenuti per tutto il periodo di studio nelle 22 settimane di studio.*

L'ultimo studio clinico a supporto della richiesta di autorizzazione del nuovo farmaco Kuvan é stato condotto su 90 pazienti che erano sotto controllo dietetico (con livelli di phe intorno a 8 mg/dl). E' l'unico studio che ha coinvolto bambini da 4 a 8 anni ed soggetti con un buon controllo della dieta. Questi pazienti hanno assunto il Kuvan per un periodo di 8 giorni, ad una dose giornaliera di 20 mg/kg. Sono stati definiti *responsivi* i pazienti che all'ottavo giorno presentavano una riduzione del livello di phe almeno del 30% rispetto al livello pre-trattamento e con un valore, sempre all'ottavo giorno, inferiore a 5mg/dl di phe nel sangue. Cinquanta di questi pazienti sono risultati *responsivi* secondo questo criterio; 45 di loro sono passati alla seconda fase, nella quale i 3/4 (33 pazienti) sono stati ulteriormente trattati con il Kuvan e 1/4 (12 pazienti) con un placebo. La seconda fase del test, ha esaminato l'effetto dell'aumento di phe nella dieta sul livello di phe nel sangue, nei soggetti trattati con il Kuvan e in quelli con il placebo. **Il gruppo trattato con sapropterina ha tollerato livelli controllati di phe, ma non una dieta libera.**

Conosciamo la sicurezza del Kuvan ?

Il problema più importante nella valutazione dei dati sulla sicurezza del Kuvan é il ridotto numero di pazienti trattati negli studi controllati e gli studi controllati sono lo standard per la valutazione di nuovi farmaci. Il rapporto di riepilogo della FDA sui test della BioMarin sul Kuvan, indica che solo 74 pazienti sono stati trattati con il farmaco e 59 con il placebo durante i test controllati, per una durata massima dei test di sole 22 settimane. Per un farmaco che sarà usato in modo continuato, al limite per tutta la vita, questa serie limitata di dati e il breve periodo di analisi, offrono poca assicurazione che la

sicurezza del Kuvan sia nota. Il rapporto FDA conclude con ... *la durata di esposizione non era adeguata per sostenere la sicurezza a lungo termine*. Anche con questa limitata esperienza, ci sono ragioni per essere cauti con l'uso del Kuvan.

In particolare, la FDA nota che nel 4% dei pazienti trattati con il Kuvan si sono verificati casi di neutropenia (diminuzione del numero dei granulociti neutrofili, uno dei 5 tipi di globuli bianchi) e suggerisce che *'il rischio di neutropenia è limitato prevalentemente all'individuazione'* (anche se l'indicazione di identificare non è proprio prevalente). La neutropenia espone i pazienti a un alto rischio di infezioni di qualsiasi tipo. Non è noto, a causa del ridotto numero di casi ed in mancanza di adeguati controlli, se questo sia un effetto collaterale del Kuvan o se abbia una rilevanza clinica. Inoltre per 3 pazienti trattati con il Kuvan e 1 con il placebo si sono verificati altri problemi (un caso di appendicite acuta, un'infezione di tratto urinaria, ed una faringite da streptococco). È interessante notare che nel gruppo che ha assunto Kuvan, si sono verificati anche altri casi minori di infiammazioni alla gola rispetto al gruppo con il placebo. Ancora, non è noto se questi sono effetti collaterali del Kuvan o se possano o non rappresentare un problema. Crediamo sia corretto eseguire il conteggio dei globuli bianchi per chiunque sia trattato con il farmaco.

Anche se la pressione arteriosa è stata esaminata in alcuni test del Kuvan, il rapporto della FDA non include questi risultati. Il Kuvan è stato testato su adulti con severa ipertensione per verificare se fosse possibile utilizzarlo per abbassare la pressione del sangue (ci sono ragioni biologiche che fanno supporre che il Kuvan possa essere efficace per la diminuzione della pressione arteriosa). Questo potrebbe rappresentare un problema soprattutto in bambini sani. Cali di pressione sanguigna possono dare luogo a capogiri e mal di testa ed avere, sul lungo termine, effetti cardiovascolari negativi. La mancanza di risultati presentati rende impossibile valutare il potenziale del Kuvan rispetto agli effetti contrari sulla regolazione della pressione sanguigna. Uno dei problemi principali sulla sicurezza è la completa mancanza di dati su bambini con meno di 8 anni di età. Solo 24 bambini tra 4 e 8 anni sono stati inclusi nello studio di Kuvan nel gruppo più giovane di età (ed alcuni di questi erano nel gruppo placebo che non ha assunto il Kuvan), per una durata di sole 10 settimane. Questo limitato numero di pazienti e un tempo così ridotto sono completamente inadeguati per stimare la sicurezza. Poiché il metabolismo dei bambini e lo smaltimento dei farmaci è diverso, non è possibile estrapolare i dati dagli studi effettuati su adolescenti o adulti.

Conclusioni

A molti è stato detto da medici o dalla BioMarin che il Kuvan è? efficace e sicuro. Noi non siamo d'accordo con questa affermazione basata sui dati di prova clinici. Inoltre, l'adozione molto estesa del Kuvan fra la comunità di PKU come un mezzo per *liberalizzare* la dieta (anche se la FDA ha chiaramente ed esplicitamente indicato che questo non è l'uso raccomandato per il Kuvan) potrebbe non migliorare il controllo del livello di phe nel sangue, nè migliorare le funzioni cognitive. L'assunzione di cibi con valori proteici più alti, può dare luogo ad una peggiore accettazione della dieta (o anche il suo abbandono) nei pazienti che si abituano a mangiare questi cibi. E il cervello sarà protetto dal Kuvan come con una dieta povera di phe? Nessuno lo sa. Non sappiamo se il Kuvan perde la sua efficacia con un uso a lungo termine.

In conclusione, non è stato dimostrato che l'uso del Kuvan previene le conseguenze neurologiche negative associate alla PKU in nessun test clinico, rispetto ad una dieta povera di phe, la cui efficacia è stata lungamente dimostrata. Nessuno ha dimostrato che il Kuvan sia realmente sicuro. Il farmaco è stato verificato per un periodo troppo breve e su un numero troppo ristretto di pazienti e nessuno con età inferiore a 4 anni.

Rimane da verificare la sicurezza del farmaco a lungo termine. Prima di assumere un farmaco occorre essere consapevoli dei rischi e dei benefici ed é improbabile che ci siano solo benefici. Inoltre, occorre tener conto che molte medicine sono assunte solo per brevi periodi e quindi i rischi possono essere tenuti sotto controllo (o bassi per brevi periodi); il Kuvan invece deve essere assunto sin dall'infanzia e usato per tutta la vita, anche se dovranno trascorre molti decenni prima di riuscire a stabilire se realmente il farmaco é sicuro.

Fonte: **National PKU News**

[biomarin](#), [farmaci](#), [kuvan](#), [ricerca](#), [sicurezza](#)

¹⁾ Dott. Richard Kronmal, PhD, Seattle, WA e del Dott. Larry Sasich, PharmD, MPH, FASHP, Erie, PA

From:

<http://pkuinfo.it/> - **PKUInfo**

Permanent link:

http://pkuinfo.it/news/kuvan_efficace_sicuro_2

Last update: **2014/02/18 12:16**

