

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de givosiran (Givlaari®) en porfiria hepática aguda (PHA)

IPT, 44/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de octubre de 2021[†]

La porfiria hepática aguda (PHA) conforma un subgrupo de porfirias producidas por déficits enzimáticos en la cadena de síntesis hepática del grupo hemo y caracterizadas por la manifestación de crisis neurovisceral (1, 2).

Pertenecen a esta familia la porfiria aguda intermitente (PAI), que representa el subtipo más frecuente (80%), la coproporfiria hereditaria (CPH), la porfiria variegata (PV) y el déficit hereditario de ácido delta aminolevulínico-dehidrasa, extremadamente infrecuente. Estos déficits enzimáticos provocan una acumulación de precursores de porfirinas en el hígado (ácido delta-aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno, (PBG)), y en el caso de PV y CPH, también una acumulación de porfirinas que produce manifestaciones cutáneas.

Son trastornos hereditarios monogénicos, que se transmiten de manera autosómica dominante en la mayoría de los casos (excepto el déficit de ALA-dehidrasa, que es autosómica recesiva), y todas ellas son consideradas enfermedades hepáticas raras.

La PHA afecta en su mayoría a mujeres (80%) y en España se calcula que tiene una prevalencia de 9,5 casos por millón de habitantes (PAI: 6,3; CPH: 1,6; PV: 1,6), que supondrían unos 384 pacientes afectados. En toda Europa se maneja una cifra cercana a los 5.000 pacientes, que suponen 10 casos por cada millón de habitantes (3).

Los síntomas asociados a las crisis de PHA suelen ser dolores abdominales intensos e inespecíficos (85-95% de los casos), que pueden progresar a debilidad muscular, pérdida sensorial, convulsiones, irritabilidad, ansiedad, alucinaciones auditivas o visuales y/o confusión mental (1), si no se realiza un diagnóstico temprano y se instaura tratamiento. Además, el 65% de los pacientes sufren deterioro físico y síntomas continuos entre crisis, siendo el dolor el más frecuente. También se han identificado como complicaciones tardías de la PHA: hipertensión (50%), insuficiencia renal (50%), ansiedad, depresión, neuropatía irreversible, enfermedad hepática subclínica y tumores hepáticos. La mayoría de los pacientes con PHA grave (5-10%) sufren ataques recurrentes (≥ 4 por año) que suelen asociarse a una elevada morbilidad e incluso provocar una discapacidad permanente. Debido a la imprevisibilidad y gravedad de las posibles manifestaciones clínicas de la PHA, muchos pacientes pueden desarrollar incapacidad laboral y de asistir a la escuela, lo que puede conllevar problemas de socialización, ansiedad y depresión.

La determinación de PBG en orina es un signo patognomónico de una crisis en la mayoría de las ocasiones, aunque también se debe determinar la concentración urinaria de ALA para identificar el déficit congénito de ALA-dehidrasa (1).

Los factores desencadenantes de las crisis agudas pueden ser tanto endógenos (alteraciones hormonales, ciclo menstrual,...), como exógenos (medicamentos, privación calórica, deshidratación, estrés, infecciones,...), por lo que el manejo de la PHA incluye la eliminación de cualquier posible factor desencadenante (1).

Las opciones de tratamiento actuales son limitadas para todos los subtipos de PHA. Tras el diagnóstico de una crisis de PHA se debe realizar una repleción hídrica, electrolítica y calórica, junto con la administración de opioides para el manejo del dolor, benzodiazepinas si se producen convulsiones, o antieméticos si es necesario. El tratamiento con hemina es la única terapia aprobada específica para el ataque agudo de PHA, con la intención de evitar la progresión a complicaciones neurológicas (4). La hemina reduce el déficit del grupo hemo e inhibe por retroalimentación la actividad de ALA-sintetasa (ALAS), reduciendo la producción de porfirinas y de precursores tóxicos del grupo hemo.

No se dispone de ningún medicamento aprobado para su utilización en la prevención de las crisis por PHA, aunque se utiliza hemina fuera de indicación como profilaxis en casos de crisis recurrentes frecuentes (5-10% de los casos) (5). Esta práctica puede asociarse a complicaciones tromboticas o sobrecarga de hierro en algunos pacientes, así como a la aparición de infecciones por el uso continuado del catéter para su administración.

En casos graves se induce la menopausia farmacológicamente para evitar el componente hormonal como desencadenante de las crisis. Incluso se plantea el trasplante hepático como una opción en los casos en los que las crisis por PHA empeoran o amenazan la vida del paciente a pesar del tratamiento con hemina.

Por lo tanto, existe una necesidad de terapias que reduzcan de manera duradera la frecuencia de los ataques, disminuyan los síntomas crónicos y mejoren tanto el funcionamiento físico como la calidad de vida de los pacientes.

GIVOSIRAN (GIVLAARI®)

Givosiran es un medicamento huérfano (3) aprobado en marzo de 2020 por procedimiento centralizado, cuya indicación autorizada es el tratamiento de la PHA en adultos y adolescentes a partir de los 12 años (6).

Se presenta en forma de solución inyectable, en viales que contienen 189 mg de givosiran en 1 mL (200 mg de la sal sódica de givosiran). La dosis recomendada es de 2,5 mg/kg de peso administrados mediante inyección subcutánea con periodicidad mensual. Si la dosis supone un volumen superior a 1,5 mL, debe administrarse en varias inyecciones con la dosis total dividida en partes iguales, alternando el sitio de inyección (abdomen, muslo o brazo).

Se recomienda una disminución de dosis en pacientes con elevación de las transaminasas clínicamente relevante, interrumpiendo el tratamiento hasta normalización de los valores y reanudando a 1,25 mg/kg una vez al mes con posible aumento posterior a la dosis recomendada de 2,5 mg/kg. Sin embargo, no se requieren ajustes de dosis en pacientes mayores de 65 años, insuficiencia hepática (IH) leve o insuficiencia renal (IR) leve, moderada o grave, ni en pacientes entre los 12 y los 18 años.

Farmacología

Givosiran (Givlaari®) es un ácido ribonucleico pequeño de interferencia (ARNip) bicatenario que causa la degradación del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para la ALAS-tipo1 en hepatocitos a través de la interferencia de ARN, lo que resulta en una reducción del ARNm hepático para ALAS-tipo1 hacia el valor normal. Esto causa la disminución de los niveles plasmáticos de los intermediarios neurotóxicos ALA y PBG, que se correlacionan con los valores urinarios.

Posee una farmacocinética de primer orden, y tras la inyección subcutánea la absorción es rápida (de 0,5 a 2 horas), con una

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC RevalMed SNS: 15 de diciembre de 2020.

biodisponibilidad superior al 84%, ensayado en ratas. Se une en un 90% a proteínas plasmáticas y el volumen de distribución (Vd) es de 10,4 L. Givosiran y su metabolito activo tienen una eliminación mediante metabolismo, absorción hepática y orina, con una vida media de 5 horas. Sin embargo presentan una semivida prolongada en el hígado que da como resultado el efecto farmacodinámico, que se mantiene durante el intervalo de administración mensual.

Givosiran muestra una reducción de baja a moderada en la actividad de determinadas isoenzimas del CYP450 en el hígado, por lo que se recomienda precaución a la hora de administrar conjuntamente medicamentos que sean sustrato de CYP1A2 o CYP2D6, ya que givosiran puede aumentar o prolongar el efecto terapéutico o alterar el perfil de seguridad de estos fármacos.

Eficacia (6-8)

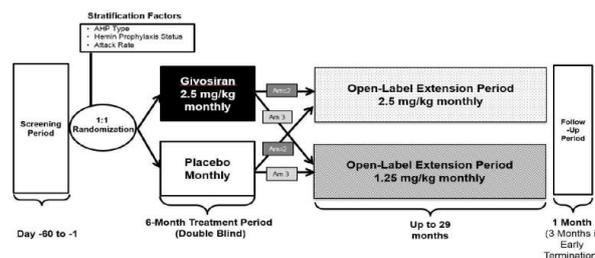
El estudio pivotal fase III ALN-AS1-003 (ENVISION), en el que se basa la evaluación positiva de este fármaco, es un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con PHA (7).

Los pacientes incluidos fueron mayores de 12 años con diagnóstico de PHA confirmado con parámetros clínicos compatibles, y al menos un valor documentado de ALA o PBG en orina o plasma 4 veces superior al normal, además de evidencia genética de mutación en genes relacionados con PHA. Se incluyeron pacientes con enfermedad activa, al menos 2 crisis en los 6 meses previos al inicio del estudio. Asimismo, desde el momento del reclutamiento, los pacientes no recibieron infusiones profilácticas de hemina. Se excluyen los pacientes con enfermedad hepática moderada/grave, con filtrado glomerular inferior a 30 mL/min/1,73 m², candidatos o trasplantados de hígado, alérgicos a múltiples fármacos, mujeres planeando un embarazo, embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes con VIH, hepatitis C y B, así como pacientes con historia de pancreatitis, infecciones graves recientes o algunos tumores malignos.

Se incluyeron 94 pacientes (89 con PAI, 2 con PV, 1 con CPH y 2 con PHA sin mutación identificada), que se aleatorizaron 1:1 en dos grupos estratificados en base a la gravedad de su patología (tasa de ataques y uso de hemina profiláctica) y el tipo de PHA. Finalmente, 48 pacientes (46 con PAI, 1 con PV y 1 con CPH) recibieron givosiran a dosis de 2,5 mg/kg en inyección subcutánea mensual y 46 pacientes recibieron placebo. El periodo del estudio fue de 6 meses, seguido de un estudio de extensión sin enmascaramiento y sin aleatorización en el que todos los pacientes se trataron con givosiran subcutáneo a dosis de 2,5 mg/kg o 1,25 mg/kg una vez al mes durante 29 meses, con un mes de seguimiento posterior. Se permitió el uso de hemina y analgésicos para el tratamiento de los ataques de porfiria.

En la figura 1 se puede observar el diseño del estudio y en la tabla 1 se encuentran algunas características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos.

Figura 1. Diseño del estudio ENVISION



Abbreviations: AHP=Acute hepatic porphyria, Am. 2=original protocol (06 Sept 2017), protocol amendment 1 (04 May 2018), and protocol amendment 2 (26 July 2018); Am. 3=protocol amendment 3 (21 Sept 2018).

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos (ENVISION) (7)

Característica	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Edad (años ± DE)	37,4 ± 10,5	40,1 ± 12,1
Mujeres	41 (89%)	43 (90%)
Peso (kilogramos ± DE)	67,9 ± (16,8)	65,9 ± 15,6
IMC (Kg/m ² ± DE)	25,5 ± 6,4	24,3 ± 5,2
PAI	43 (93%)	46 (96%)
Mediana de años desde el diagnóstico (años ± DE)	8,3 ± 8,5	11,1 ± 11,2
Hemina profiláctica previa	18 (39%)	20 (42%)
Mediana de la tasa de crisis anualizada (rango intercuartílico)	7 (4-14)	8 (4-18)
Síntomas crónicos	26 (57%)	23 (48%)
Uso crónico de opioides	13 (28%)	14 (29%)

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PAI: porfiria aguda intermitente

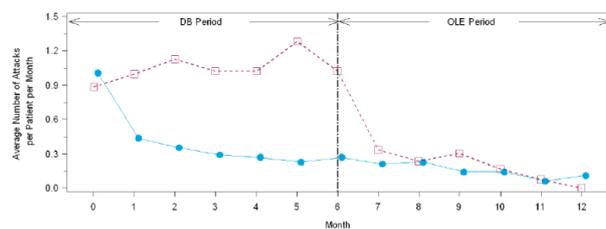
El objetivo principal del estudio es la evaluación del efecto de givosiran frente a placebo en la tasa de crisis por PAI. La variable de eficacia del estudio fue la tasa de crisis anualizada (AAR) de porfiria, que es una variable combinada que consta de 3 componentes: crisis que requirieron la hospitalización, una visita a urgencias o administración intravenosa de hemina a nivel domiciliario. Esta variable de eficacia combinada se evaluó como variable principal en los pacientes con PAI y como variable secundaria en la población general de pacientes con PHA. Otras variables secundarias recogidas en pacientes con PAI fueron los niveles en orina de ALA y PBG, días al año de uso de hemina y resultados reportados por el paciente (puntuación del componente físico de la encuesta de salud de forma corta 12 (SF-12), dolor, náuseas, fatiga).

Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la robustez del análisis primario a partir de los siguientes aspectos: impacto del posible recuento de ataques; impacto del posible recuento insuficiente o excesivo de ataques debido a la ventana de 1 día; por conjunto de análisis de protocolo; considerando los ataques compuestos como eventos recurrentes.

Todos los pacientes (100%) completaron el periodo de doble ciego de 6 meses. El 98,9% continuaron el periodo de seguimiento de 29 meses finalizándolo el 94,6%. Las características demográficas y basales de la enfermedad estaban equilibradas en ambos brazos. La edad máxima de los pacientes incluidos fue de 65 años (1 paciente).

Los resultados se pueden observar en la figura 2, cuantificándose en un 74% la disminución de la AAR en el grupo de pacientes con PAI tratados con givosiran (número de ataques: 3,2; IC 95% 2,3 – 4,6) frente a placebo (número de ataques: 12,5; IC 95% 9,4 – 16,8) (relación de incidencia 0,26 (IC 95% 0,16 – 0,41) *p*<0,001). Se observaron resultados similares en pacientes con cualquier tipo de PHA, con una disminución del 73%. Para cada una de las componentes de la variable se obtuvo una mayor reducción de ataques en el brazo de givosiran. El resultado del análisis de sensibilidad fue consistente con el análisis primario. En total, un 50% de los pacientes en el grupo de givosiran y un 17,4% en el grupo de placebo tuvieron 0 crisis. Este porcentaje aumenta al 61,7% en los pacientes tratados con givosiran en los primeros 6 meses del periodo de ampliación sin enmascaramiento, según resultados preliminares publicados por el promotor del ensayo. En la fase de extensión (periodo sin cegamiento hasta los 29 meses) la AAR se mantuvo reducida en los pacientes que continuaban con givosiran y se redujo en los pacientes que cambiaron de placebo a givosiran. En el mes 12 desde el inicio del estudio, en los pacientes que se cruzaron a 2,5 mg/kg de givosiran se redujo la AAR en un 88%, mientras que en los que se cruzaron a 1,25 mg/kg disminuyó en un 76% la AAR, según comparaciones intra-pacientes.

Figura 2. Media de crisis por paciente y mes (ENVISION)



No. of Patients:
 Placebo: 46, 46, 46, 46, 46, 46, 46, 45, 38, 26, 18, 13, 7
 Givosiran: 48, 48, 48, 48, 48, 48, 47, 35, 28, 21, 16, 9

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; DB=double-blind; FASAIIP=AIP patients in the full analysis set; IV=intravenous; OLE=open-label extension.
 Note: Month 0 represents the average rate per month from the 6 months prior to randomization, and the estimate was calculated as total number of attacks/total duration in months. Month 1 and beyond were categorized relative to the first dose of study drug, and the estimate was calculated as total number of attacks/total number of patients reached that month. One month=28 days was used in categorization.

Los resultados de eficacia en pacientes con PIA de las variables primarias y secundarias se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de eficacia clínica en pacientes con PIA durante el período de 6 meses de la fase de doble ciego del estudio ENVISION

Criterio de valoración	Placebo (N = 43)	Givosiran (N = 46)
Tasa de crisis anualizada de porfiria combinada^a		
Media de AAR (IC del 95%) ^b	12,5 (9,4; 16,8)	3,2 (2,3; 4,6)
Relación de incidencia (IC del 95%) ^b (givosiran/placebo)	0,26 (0,16; 0,41)	
Valor de p ^b	< 0,001	
Mediana de AAR, (Q1, Q3)	10,7 (2,2; 26,1)	1,0 (0,0; 6,2)
Cantidad de pacientes con 0 crisis (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Días anualizados de uso de hemina		
Media (IC del 95%) ^b	29,7 (18,4; 47,9)	6,8 (4,2; 10,9)
Relación (IC del 95%) ^b (givosiran/placebo)	0,23 (0,11; 0,45)	
Valor de p ^b	< 0,001	
Puntuación diaria de peor dolor^c		
Valor de referencia, mediana (Q1, Q3)	3,3 (1,9; 5,6)	2,2 (1,2; 4,5)
Mediana de diferencia de tratamiento (95%) (givosiran-placebo)	-10,1 (-22,8; 0,9)	
Valor de p	< 0,05	
PCS de SF-12^d		
Valor de referencia, media (DE)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Cambio con respecto al valor de referencia en el mes 6, media de LS (IC del 95%)	1,4 (-1,0; 3,9)	5,4 (3,0; 7,7)
Diferencia de la media de LS (IC del 95%) (givosiran/placebo)	3,9 (0,6; 7,3)	
Valor de p nominal	< 0,05	

AAR, tasa de crisis anualizada; PIA, porfiria intermitente aguda; IC, intervalo de confianza; Q1, cuartil 1; Q3, cuartil 3; LS, mínimo cuadrado; PCS, resumen de componentes físicos; SF-12, cuestionario de salud de 12 puntos en formulario abreviado

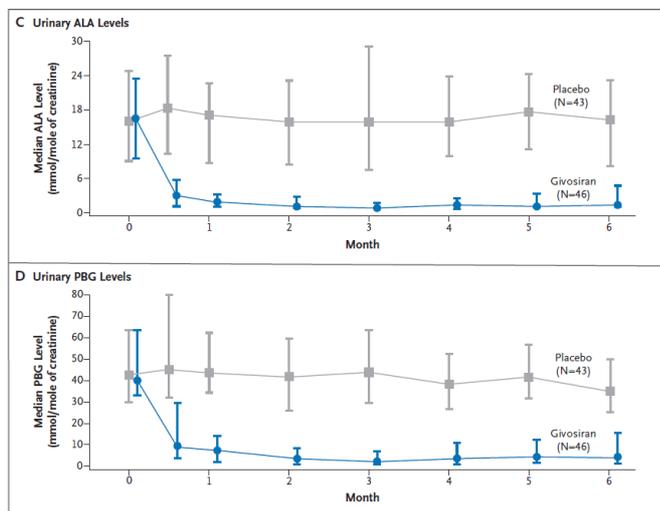
- Las crisis de porfiria combinadas incluyen tres componentes: crisis que requirieron la hospitalización, una visita a urgencias o administración IV de hemina a nivel domiciliario.
- Basado en el modelo de regresión binomial negativa. Una relación de incidencia < 1 representa un resultado favorable para givosiran.
- Los pacientes proporcionaron una autoevaluación diaria de su peor dolor a partir de una escala de valoración numérica (EVN) de 0 a 10. Una puntuación más baja indica menos síntomas. La mediana de la diferencia de tratamiento y el IC se calcularon utilizando el método Hodges-Lehmann; el valor de p se basó en la prueba de Wilcoxon para datos

independientes, que se llevó a cabo a posteriori una vez que los datos mostraron una desviación significativa de la distribución normal.

- Una puntuación más alta indica una mejora de la calidad de vida en relación con la salud, analizada mediante el método de modelo mixto para medidas repetidas (MMMR). El criterio de valoración no se analizó de manera formal para la significación estadística; se registró un valor de p nominal.

En la figura 3 se representan los niveles urinarios de ALA y PBG, calculando una mediana de reducción del 86% en ALA (diferencia de media por mínimos cuadrados: -19,137, IC 95% -26,039; -12,235, $p < 0,0001$) y del 91% en PBG (diferencia de media por mínimos cuadrados: -36,204, IC 95% -49,708; -22,699, $p < 0,0001$) respecto al valor basal durante el periodo de estudio cegado de 6 meses en los pacientes con PAI. Los niveles de ALA y PBG en el grupo placebo permanecieron relativamente estables. En el periodo de extensión sin cegamiento en el mes 12 estos niveles se redujeron un 84% para ALA y 78% para PBG respecto al basal.

Figura 3. Niveles urinarios de ALA y PBG en pacientes con PAI (ENVISION)



ALA: ácido delta-aminolevulínico; PBG: porfobilinógeno; PAI: porfiria aguda intermitente

El uso de hemina fue un 77% inferior en los pacientes con PAI tratados con givosiran (razón de tasa 0,23; IC 95% 0,11 – 0,45; $p < 0,001$). En el total de los pacientes, el 54% no necesitó ninguna infusión de hemina durante el periodo de estudio (frente al 23% en el grupo con placebo).

Además, en los pacientes con PAI tratados con givosiran el dolor crónico fue menor ($p=0,046$) y los resultados del cuestionario de calidad de salud SF-12 fueron $3,9 \pm 1,7$ puntos mejores.

De manera general, el efecto del tratamiento fue consistente en los subgrupos evaluados para la variable primaria (AAR) favoreciendo el tratamiento con givosiran. La edad, raza, región, sexo, el índice de masa corporal (IMC) o el historial médico de la enfermedad no influyeron en la eficacia de givosiran. No obstante, estos resultados deben ser recogidos con precaución debido al reducido número de pacientes de cada subgrupo.

Seguridad

Los resultados de seguridad se basan fundamentalmente en el estudio ENVISION en el que la mediana de exposición de los pacientes al fármaco fue de 5,58 meses y la mediana de dosis recibidas fue de 6,5. En este estudio durante los 6 meses del periodo de cegamiento se recogió: al menos 1 evento adverso (EA) (89,6% brazo givosiran vs. 80,4% brazo placebo); al menos 1 EA relacionado con el fármaco (45,8% vs. 26,1%); al menos 1 EA grave (20,8% vs. 8,7%);

al menos 1 EA grave relacionado con el fármaco (6,3% vs. 0%); al menos 1 EA que conduce a la interrupción del tratamiento (2,1% vs. 0%); al menos 1 EA relacionado con el fármaco que conduce a la interrupción del tratamiento (2,1% vs. 0%); al menos 1 EA que conduce a la retirada del estudio antes de los 6 meses (0% vs. 0%); al menos 1 EA que conduce a la retirada del estudio después de los 6 meses (2,1% vs. 0%). No se recogieron muertes de pacientes relacionadas con EA. Los EA más frecuentes en el grupo de pacientes tratado con givosiran del estudio ENVISION fueron: reacción en el lugar de inyección (25% vs. 0%), náuseas (27,1% vs. 10,9%), enfermedad renal crónica (10,4% vs. 0%), tasa de filtrado glomerular disminuida (6,3% vs. 0%), erupción cutánea (6,3% vs. 0%), elevación de alanino-aminotransferasa (ALT) (8,3% vs. 2,2%) y fatiga (10,4% vs. 4,3%). La mayoría de los efectos adversos fueron de grado leve-moderado y se resolvieron durante el estudio excepto ALT y fatiga.

Se comunicaron EA graves en 10 (21%) pacientes tratados con givosiran y 4 (9%) de los pacientes tratados con placebo. En el grupo de tratamiento se pueden destacar dos pacientes con empeoramiento de enfermedad renal crónica, uno con infección de catéter venoso central, uno con gastroenteritis, uno con pirexia, uno con hipoglucemia, uno con depresión mayor, uno con asma, uno con dolor y un abandono del ensayo por alteración de la función hepática. El análisis de los eventos adversos hepáticos y renales es complejo, ya que se trata también de alteraciones derivadas de la fisiopatología de la PHA.

La elevación de las transaminasas fue más frecuente en el grupo de givosiran, comunicando una elevación mayor al triple del límite superior normal en 7 (15%) pacientes de ese grupo. Estos eventos ocurrieron entre 3 y 5 meses después del inicio del tratamiento con givosiran, llegando a provocar la suspensión del tratamiento en un paciente, que se reinició a dosis menor sin que se observara una nueva elevación de ALT.

Los EA renales ocurrieron en 7 (15%) pacientes del grupo de tratamiento, de los cuales 5 sufrieron desarrollo o empeoramiento de enfermedad renal crónica, aunque ningún paciente abandonó el estudio por este motivo. En general, se observó que los niveles de creatinina y el filtrado glomerular empeoraban de manera temprana tras el inicio del tratamiento con givosiran, aunque estos hallazgos se resolvieron sin modificaciones de dosis.

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia hepática moderada o severa, ni de la insuficiencia renal terminal, ya que se excluyó del ensayo pivotal a los pacientes con estas patologías. Por tanto, existe incertidumbre en la seguridad de givosiran en estas poblaciones y deberán recogerse datos post-comercialización. También se incluye en el seguimiento especial la aparición de pancreatitis, relacionada con un evento fatal en un ensayo previo de fase I.

Dentro del plan de gestión de riesgos se incluye el estudio de los pacientes con patología hepática o renal no incluidos en los ensayos, situaciones especiales (embarazo y lactancia), carcinogenicidad y seguridad a largo plazo.

Givosiran no se ha estudiado en pacientes menores de 19 años ni mayores de 65 (edades mínima y máxima de los pacientes incluidos en el ensayo clínico ENVISION), aunque la farmacocinética sugiere que la edad no influye sobre la seguridad o eficacia del fármaco. Tampoco se han evidenciado diferencias de seguridad por género, raza, índice de masa corporal o región geográfica.

DISCUSIÓN

Givosiran recibió la autorización positiva por parte de la EMA basándose en los resultados de eficacia y seguridad del estudio pivotal ENVISION. Como resultado de la aleatorización de los pacientes se

obtuvieron grupos bien equilibrados según las variables de estratificación, aunque se desconoce el sistema de aleatorización que se utilizó. Además, el análisis estadístico se considera aceptable. El tratamiento con givosiran obtuvo una reducción de AAR clínicamente relevante y estadísticamente significativa del 74% en los pacientes con PAI y 73% en pacientes con cualquier tipo de PHA. Las diferencias en la AAR entre los brazos se observaron durante el primer mes y se mantuvieron durante el periodo de intervención. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes estudiados (95%) sufrían PAI, subtipo de PHA más común, no obstante los resultados se consideran extrapolables al resto de subtipos de PHA, dada su fisiopatología común y la farmacocinética y farmacodinamia de givosiran.

Asimismo, givosiran consiguió disminuir las concentraciones de ALA y PBG en orina, sustancias que se relacionan con las manifestaciones clínicas de la PHA, lo que se vio reforzado por la reducción de los niveles de dolor de los pacientes durante y entre ataques, así como el uso de analgésicos y hemina. Además, los pacientes tratados con givosiran obtuvieron una mejor puntuación en el resumen de las componentes físicas del cuestionario SF-12.

El análisis de subgrupos realizado para la variable primaria AAR mostró consistencia en la eficacia de givosiran entre diferentes subgrupos analizados.

Las opciones de tratamiento actuales para las personas con PHA tienen como objetivo eliminar o controlar los síntomas e incluyen el control del dolor, la interrupción de los medicamentos que podrían haber desencadenado los síntomas, los análogos de gonadotropina y la glucosa oral e intravenosa. No obstante, dado que actualmente no existe tratamiento disponible para el manejo de la PHA, se considera correcta la elección del uso de placebo en el grupo control, así como los objetivos principal y secundarios, y los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes en el ensayo clínico, siendo la población del estudio representativa de la población objetivo. En relación a las variables estudiadas, se utilizó una variable compuesta como variable primaria, y aunque en las 3 componentes de dicha variable los resultados fueron a favor de givosiran, el uso de una variable compuesta tiene sus limitaciones. El uso de esta variable compuesta se justifica porque los ataques de porfiria suelen ser severos que necesitan hospitalización o visita a urgencias, además el uso de hemina intravenosa supone una carga para los pacientes con alto riesgo de morbilidad, como sobrecargas de hierro o infecciones debido al uso del catéter. Sin embargo, entre las limitaciones del uso de la variable compuesta, habría que destacar que la disminución de ataques que requirieron visitas a urgencia fue mucho mayor que la reducción en las otras 2 componentes (hospitalizaciones y uso hemina IV), lo que supone un peso mayor de la componente visita a urgencias en el resultado final de la variable compuesta.

El periodo sin cegamiento de 29 meses en los que los pacientes reciben 2,5 o 1,25 mg/kg de givosiran una vez al mes está en curso y proporcionará información adicional sobre eficacia y seguridad de este fármaco.

En cuanto al número de pacientes incluidos, se trata de una población de solo 94 pacientes, que se siguieron durante un periodo de tiempo de 6 meses, que puede considerarse limitado.

Aunque los adolescentes mayores de 12 años estaban incluidos en el estudio ENVISION, no llegó a reclutarse ninguno. Teniendo en cuenta las características farmacodinámicas del fármaco, se espera una eficacia y seguridad similar en este subgrupo de pacientes y se considera aceptable su indicación. Además, tampoco se incluyeron pacientes mayores de 65 años.

Debido a la toxicidad hepática de givosiran como efecto de clase inherente al tipo de molécula (ARNip), no se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave en el ensayo clínico pivotal. Además, tras las elevaciones de enzimas hepáticas observadas en

algunos de los pacientes tratados con givosiran, se introdujo una dosis inferior, de 1,25 mg/kg, como una enmienda al protocolo inicial del estudio.

Los resultados de eficacia de givosiran se deben a la utilización de la dosis de 2,5 mg/kg de peso, la dosis inferior (1,25 mg/kg de peso) dispone de datos limitados de eficacia y seguridad debido al pequeño número de pacientes y al diseño inicial del estudio pivotal, por lo que dicha dosis debe quedar reservada para aquellos pacientes en los que se ha tenido que suspender el fármaco por un aumento de transaminasas clínicamente relevante.

Dentro del plan de gestión de riesgos se incluye el seguimiento de la función hepática y renal en los pacientes tratados con givosiran, en respuesta a la toxicidad observada en el estudio ENVISION. También se incluye el estudio de aquellas poblaciones excluidas del ensayo clínico. La exposición general a givosiran es limitada para obtener unos datos robustos sobre seguridad, principalmente por el bajo número de pacientes incluidos en el ensayo y la duración del mismo, pero teniendo en cuenta la rareza de la enfermedad se consideran aceptables. La frecuencia de EA totales y graves relacionados con el fármaco del estudio fue mayor en el grupo de tratamiento con givosiran en comparación con el placebo. La mayoría de los EA fueron de gravedad leve o moderada y se resolvieron a lo largo del estudio, con la excepción de varios eventos de enfermedad renal crónica o fatiga. Se notificaron con mayor frecuencia elevaciones de transaminasas después del tratamiento con givosiran en pacientes con antecedentes de trastornos hepáticos o antecedentes de elevaciones de ALT en comparación con pacientes sin antecedentes de trastornos hepáticos o elevaciones de ALT. Se observó una situación similar con los EA asociados con eventos renales que generalmente se informaron en personas con enfermedad renal crónica preexistente y tasa de filtración glomerular reducida. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de trastornos hepáticos o renales requieren una advertencia de seguridad adicional en la ficha técnica para resaltar un mayor riesgo de EA de givosiran en estas poblaciones de pacientes.

La seguridad a largo plazo de givosiran, así como la caracterización adicional del efecto de este sobre los EA hepáticos y renales, la pancreatitis y en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y con enfermedad renal en estadio final o en diálisis, se recopilarán en un registro de PHA planificado.

En cuanto a interacciones farmacológicas, givosiran ha demostrado capacidad de interferir en la actividad de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2D6, entre otras, reduciendo su actividad. Esto debe valorarse al utilizar givosiran junto con medicamentos sustrato de estas isoenzimas (cafeína, dextrometorfano, omeprazol o midazolam), pudiendo requerirse la reducción de dosis de estos medicamentos.

CONCLUSIÓN

Givosiran es un medicamento huérfano indicado en el tratamiento de la porfiria hepática aguda en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

El tratamiento con givosiran produce una disminución del 73-74% (razón de tasa: 0,26; IC 95% 0,16 – 0,41; $p < 0,001$) en la tasa de crisis anualizada (AAR) de porfiria en pacientes con PHA y PAI respectivamente comparado con placebo, puesto que no existe tratamiento alternativo.

Además de las crisis, variable primaria del ensayo, givosiran disminuyó los niveles de ALA y PBG en orina en un 86% y 91% con respecto al valor basal. Esto produciría una mejoría del dolor crónico, que se evidenció con una reducción del uso de analgésicos y una menor gravedad de las crisis en el grupo tratado con givosiran.

En cuanto a la seguridad, se puede considerar que el perfil de givosiran es aceptable, teniendo en cuenta el limitado tamaño de los

datos disponibles. Los efectos adversos fueron notificados con mayor frecuencia en el grupo de givosiran, siendo la mayoría de estos de intensidad leve-moderada. En pacientes con graves alteraciones hepáticas o renales previas no se dispone evidencia.

Es necesario realizar un análisis de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y programar un seguimiento estrecho para detectar alteraciones hepáticas y renales. La elevación de las transaminasas durante el tratamiento debe motivar la interrupción del mismo y la reanudación posterior con reducción de dosis.

El tratamiento con givosiran debe iniciarse bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de porfirias, valorando el riesgo/beneficio de manera individualizada. En los pacientes con subtipos de PHA distintos de la PAI debe tenerse en cuenta que los datos con givosiran son muy limitados.

Se considera que los datos publicados de eficacia y seguridad son limitados, tanto en número de pacientes estudiados como en duración del seguimiento, además no se ha valorado en pacientes < 19 y > 65 años y se desconoce la seguridad del fármaco a largo plazo. Sin embargo, dadas las escasas opciones de tratamiento disponibles para la PHA y valorando los resultados de givosiran, el fármaco aporta un beneficio clínico relevante y se postula como una opción de tratamiento en pacientes con PHA a partir de 12 años de edad.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para el medicamento GIVLAARI® en el tratamiento de la porfiria hepática aguda intermitente, en pacientes adultos que deberán cumplir los dos criterios siguientes:

- i. Paciente con ≥ 2 crisis en los últimos 6 meses.*
- ii. Paciente con niveles de ALA o PBG en orina ≥ 4 veces el límite superior del rango normal [ULN] y síntomas crónicos.*

En el caso de pacientes en tratamiento crónico con hemina deberán cumplir la condición de paciente con niveles de ALA o PBG ≥ 4 veces el límite superior del rango normal [ULN] y síntomas crónicos y/o historial de ≥ 4 crisis al año.

La elección entre GIVLAARI® y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Orphanet: Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Orphanet versión 5.38.0 - Última actualización: 21/06/2020. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=12578&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Porfiria-hep-tica-aguda&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Porfiria-hep-tica-aguda&title=Porfiria%20hep%El%20tica%20aguda&search=Diseas_e_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=12578&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Porfiria-hep-tica-aguda&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Porfiria-hep-tica-aguda&title=Porfiria%20hep%El%20tica%20aguda&search=Diseas_e_Search_Simple). [Acceso 22/06/2020]
2. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. J Clin Transl Hepatol. 2015;3(1):17-26. PMID: 26357631
3. Orphan Maintenance Assessment Report. Givlaari (givosiran). Treatment of acute hepatic porphyria. 2 March 2020. EMA/OD/0000013235. Committee for Orphan Medicinal Products. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/givlaari-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [Acceso 22/06/2020]



4. Ficha técnica Normosang®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63116/FT_63116.pdf [Acceso 22/06/2020]
5. Marsden JT, Guppy S, Stein P *et al.* Audit of the Use of Regular Haem Arginate Infusions in Patients with Acute Porphyria to Prevent Recurrent Symptoms. *JIMD Rep.* 2015;22:57-65. doi: 10.1007/8904_2015_411. Epub 2015 Mar 12.
6. Assessment report. Givlaari. 30 January 2020. EMA/CHMP/70703/2020. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso 22/06/2020]
7. Balwani M, Sardh E, Ventura P *et al.* Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2289-301.
8. Ficha técnica Givlaari®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/1201428001/P_1201428001.pdf [Acceso 04/08/2020]

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Paula García Llopis. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de La Ribera.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Asociación Española de Porfiria y la Federación Española de Enfermedades Raras han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REValMed.