

Givosiran per al tractament de la porfíria hepàtica aguda

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

21 d'octubre de 2021

Versió 1

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres, Rosa Vidal.
- Experts clínics externs: Paula Aguilera Peiró (Servei de Dermatologia de l'Hospital Clínic de Barcelona).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Mercè Obach, Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Divisió Econòmica del Medicament del CatSalut: Enric Lizano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Lucía Vállez.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Givosiran per al tractament de la porfíria hepàtica aguda: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.

Paraules clau: givosiran, porfíria hepàtica aguda, malaltia minoritària.

Alguns drets reservats

©2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Àrea de Ciutadania, Innovació i Usuari

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
2.1. Descripció del problema de salut.....	5
2.2. Tractament de la malaltia	6
3. Àrea descriptiva del medicament	7
3.1. Utilització en poblacions especials	8
3.2. Dades farmacocinètiques	8
4. Evidència disponible	9
5. Avaluació de l'eficàcia.....	10
5.1. Assaigs clínics.....	10
6. Avaluació de la seguretat.....	15
6.1. Esdeveniments adversos	15
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	16
6.3. Pla de gestió de riscos	17
7. Validesa interna i aplicabilitat	18
8. Àrea econòmica	20
8.1. Cost del tractament	20
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	20
Bibliografia	25

1. Punts clau

- Givosiran és un ARN petit d'interferència (ARNip) autoritzat per al tractament de pacients a partir de 12 anys d'edat amb porfíria hepàtica aguda (PHA). El mecanisme d'acció del fàrmac permet la disminució dels intermediaris neurotòxics del grup hemo de l'hemoglobina, principals causants de les manifestacions de la malaltia.
- Givosiran és l'únic fàrmac autoritzat per al tractament a llarg termini de la PHA.
- L'eficàcia i la seguretat s'ha avaluat en un estudi pivot fase III, aleatoritzat, amb cegament doble, que compara givosiran respecte a placebo en pacients amb PHA activa (estudi ENVISION).
- El tractament amb givosiran a 2,5 mg/kg va reduir de forma estadísticament i clínicament significativa la taxa anualitzada d'atacs que requereixen hospitalització, atenció a urgències i/o administració d'hemina domiciliària en aquells pacients amb porfíria intermitent aguda. El 50% dels pacients del grup actiu no va presentar cap crisi aguda durant els 6 mesos de la fase de cegament doble. Dades obtingudes de la fase d'extensió indiquen que l'efecte es manté al llarg del temps.
- Els resultats de variables secundàries claus, com els nivells dels intermediaris neurotòxics i la necessitat d'hemina, són concordants amb els obtinguts a la variable principal. Variables relacionades amb la qualitat de vida indiquen una possible millora amb l'ús de givosiran, tot i que no es va poder inferir significació estadística.
- La freqüència d'esdeveniments adversos va ser superior amb givosiran que amb placebo, i els més freqüents van ser: reacció en el lloc d'injecció, nàusees, fatiga, elevació de transaminases, erupció cutània i malaltia renal crònica. Són d'especial rellevància i estan previstes al pla de gestió de riscos els efectes sobre la funció renal i la funció hepàtica i el risc de pancreatitis.
- Amb la informació disponible actualment, manquen dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini en pacients < 18 anys i > 65 anys, així com en la coproporfíria hereditària, porfíria variegada i porfíria per dèficit d'ALA deshidratasa. Existeixen incerteses sobre possibles esdeveniments adversos que no s'hagin identificat durant el poc temps d'exposició.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

Les porfíries són un grup de malalties metabòliques causades per una pèrdua de funcionalitat en els enzims que participen en la biosíntesi del grup hemo¹. Es classifiquen en funció de les principals manifestacions clíniques (neurològiques o cutànies) i del teixit on es produeix l'alteració enzimàtica (fetge o medul·la òssia)². Així, aquelles que afecten el fetge es denominen porfíries hepàtiques.

En condicions normals, la síntesi del grup hemo s'inicia als mitocondris a través de l'enzim àcid aminolevulínic sintasa (ALAS), que forma àcid aminolevulínic (ALA) a partir de glicina i succinil-CoA². Existeixen dues isoformes diferents de l'ALAS que estan codificades per dos gens: la isoforma 1 o ALAS 1, present a tots els teixits, i la isoforma 2 o ALAS 2, present als eritroblasts de la medul·la òssia¹. L'ALAS 1 és el factor limitant de la síntesi hepàtica del grup hemo i es troba regulat per, entre d'altres, la concentració d'aquest. Quan els valors d'hemo són baixos, s'activa l'expressió del gen *ALAS 1* i se n'incrementa la síntesi proteica; en canvi, quan la concentració és elevada, s'inhibeix pel mateix mecanisme³.

Les porfíries hepàtiques agudes (PHA) són trastorns d'herència autosòmica dominant però amb penetrància incompleta, ja que per tal que el pacient presenti símptomes cal que hi hagi altres factors genètics, ambientals o metabòlics que desencadenin un atac agut de porfíria, també anomenat crisi porfírica^{3,4}. Els principals factors desencadenants d'una crisi porfírica són: fàrmacs inductors de l'enzim ALAS 1 o dels citocroms P450 (barbitúrics, fenitoïna, rifampicina, anestèsics, antiepilèptics, derivats ergòtics, sulfonamides), l'alcohol i el tabac, nivells elevats de progesterona, el dèficit calòric, la baixa ingesta de carbohidrats i l'estrès^{5,6}. En les dones, els atacs aguts acostumen a aparèixer durant la fase lútia del cicle menstrual pels nivells més elevats de progesterona^{4,6}.

En les PHA es produeix una pèrdua de funcionalitat de determinats enzims que participen en la biosíntesi del grup hemo, de manera que s'indueix l'expressió del gen *ALAS 1* que provoca l'acumulació de dos precursors de la porfirina, ALA i porfobilinogen (PBG), responsables dels símptomes neuroviscerals^{1,4}. En alguns casos, a part dels precursors, també es produeix un augment de porfirines¹.

Es diferencien quatre tipus de PHA segons els enzims afectats: la porfíria intermitent aguda (PIA), causada per mutacions en la porfobilinogen desaminasa (PBGD); la coproporfíria hereditària (CPH), per mutacions en la coproporfirinogen oxidasa (CPOX); la porfíria variegada (PV), per mutacions en la protoporfirinogen oxidasa (PPOX) i la porfíria per dèficit d'ALA deshidratasa (PAD)⁴. La PIA és la més freqüent (80%) i acostuma a anar acompanyada únicament de símptomes neuroviscerals; la CPH i la PV poden anar associades a ampul·les cutànies (més freqüent en PV) i la PAD és una forma molt minoritària, d'herència autosòmica recessiva, amb només 8 casos diagnosticats a tot el món i amb un component eritropoètic (vegeu l'annex 2)^{1,2,4,6}.

Les PHA són malalties minoritàries que acostumen a aparèixer en la tercera o quarta dècada de vida i són més freqüents en dones que en homes^{3,7}. La PIA és la més freqüent, amb una prevalença mundial estimada d'aproximadament 50/1.000.000 d'habitants (inclosos pacients asimptomàtics)⁷. La incidència de PIA simptomàtica a Europa s'estima en 0,13 nous casos per milió d'habitants i anys⁷.

La gran majoria de pacients són asimptomàtics (90%, porfíria latent)³. Malgrat això, les manifestacions clíniques durant una crisi apareixen en forma d'atacs neuroviscerals aguts que poden arribar a causar la mort del pacient i produir comorbiditats a llarg termini^{4,6}. Aquestes crisis agudes són conseqüència de la disminució de la motilitat intestinal i es presenten en forma de dolor abdominal, acompanyat de rampes, restrenyiment, nàusees o vòmits^{3,4}. Altres manifestacions inclouen: entumiment, parestèsies, canvis d'humor, convulsions, taquicàrdia, hipertensió, agitació i retenció urinària, per l'alteració neuronal que afecta tant a nervis motors i sensorials com al SNC²⁻⁴. Les crisis porfíriques acostumen a ser greus, requereixen hospitalització i poden durar dies o setmanes, en funció dels factors que els precipitin i del tractament⁴. Entre el 5-10% dels pacients presenten atacs aguts recurrents (> 4/any) i aproximadament el 20% dels pacients experimenta símptomes de forma crònica, principalment dolor abdominal i fatiga⁴. Les principals complicacions a llarg termini associades a les crisis agudes són les següents: malaltia renal crònica (MRC), depressió, ansietat, hipertensió, neuropatia irreversible i malaltia hepàtica (risc elevat de carcinoma hepatocel·lular, especialment en dones)^{2,4}.

El diagnòstic acostuma a ser tardà atès que els símptomes són poc específics⁶. Aquest es basa en la determinació de precursors del grup hemo en orina (ALA, PBG i porfirines), que es troben elevats en pacients amb un atac agut, i es confirma mitjançant la seqüenciació genètica per identificar la mutació causant de la patologia i determinar el tipus de PHA⁶.

2.2. Tractament de la malaltia

Les opcions de tractament en pacients amb PHA són limitades. No hi ha cap tractament aprovat que redueixi el risc d'atac agut o que redueixi les complicacions a llarg termini⁴.

Una de les mesures més importants, tant en presència de manifestacions clíniques com sense, és evitar l'exposició a factors que puguin desencadenar una crisi porfírica⁶. En els pacients que presenten un atac agut és important localitzar el factor desencadenant de l'atac i, si és possible, corregir-lo⁴.

Durant una crisi aguda, la majoria de pacients requereixen ingrés hospitalari i iniciar un tractament de suport mitjançant glucosa endovenosa, analgèsia (principalment amb opioides) i antiemètics⁴. Aproximadament el 33% dels pacients milloren amb teràpia de suport i el 66% requereixen tractament amb hemina, que és l'únic fàrmac aprovat per al tractament dels atacs aguts de PHA^{3,4}. El mecanisme d'acció consisteix a augmentar els nivells de grup hemo per inhibir l'expressió de l'ARNm del gen *ALAS 1* i disminuir els nivells d'ALA i PBG⁴. Amb l'administració precoç d'hemina, els símptomes acostumen a millorar en 48 hores³.

Els principals inconvenients de l'administració d'hemina són una curta durada de l'efecte i la necessitat d'una via central per a l'administració endovenosa, ja que presenta un alt risc de flebitis. A més, les dosis repetides poden produir una sobredosi fèrrica i produir dany hepàtic i fibrosi⁶. Per aquests motius, l'hemina es reserva per al tractament agut. Tanmateix, en pacients amb atacs recurrents s'administren de forma profilàctica infusions a demanda d'hemina per prevenir l'aparició d'atacs^{4,6}.

En dones amb atacs associats al cicle menstrual es poden utilitzar agents agonistes de l'hormona alliberadora de gonadotropina (Gn-RH) durant els primers dies del cicle per evitar l'ovulació, tot i que no s'aconsellen tractaments prolongats⁶.

El trasplantament hepàtic és l'única opció curativa en pacients amb malaltia greu, però només es considera com a opció d'últim recurs per l'elevada morbiditat i mortalitat associada^{4,6}.

El givosiran és el primer fàrmac aprovat per al tractament de la PHA.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de givosiran (Givlaari®)

Principi actiu⁸	Givosiran
Nom comercial⁸	Givlaari®
Laboratori⁸	Alnylam Netherlands B.V.
Presentacions⁹	Givlaari® 189 mg/ml solució injectable, vial 1 ml
Excipients de declaració obligatòria⁸	-
Codi ATC⁹	A16AX16 – Productes diversos per al tracte alimentari i el metabolisme.
Procediment d'autorització¹⁰	Centralitzat
Condicions de dispensació¹¹	Ús hospitalari
Informació de registre^{10,12}	Medicament orfe (04.03.2020)
Indicació avaluada i data d'autorització^{8,12,13}	EMA (04.03.2020): -Tractament de la porfíria hepàtica aguda (PHA) en adults i adolescents a partir de 12 anys. FDA (20.11.2019): -Tractament de la porfíria hepàtica aguda (PHA) en adults.
Situació de finançament¹¹	01.09.2021: tractament de la porfíria hepàtica aguda intermitent en pacients adults (> 18 anys) que hauran de complir els dos criteris següents: - Pacient amb ≥ 2 crisis en els últims 6 mesos. - Pacients amb nivells d'ALA o PBG en orina ≥ 4 vegades el límit superior del rang normal (LSN) i símptomes crònics. En el cas de pacients en tractament crònic amb hemina hauran de complir la condició de pacient amb nivells d'ALA o PBG ≥ 4 vegades el LSN i símptomes crònics i/o historial de ≥ 4 crisis a l'any.
Mecanisme d'acció^{4,8}	Givosiran és un ARN petit d'interferència (ARNip) bicatenari que provoca la degradació de l'ARN missatger (ARNm) de l'ALAS 1 en hepatòcits. Com a conseqüència, es redueixen els nivells d'ALAS 1 i dels intermediaris neurotòxics ALA i PBG, que són els principals causants dels símptomes de la PHA. Givosiran és un tractament dirigit al fetge, ja que el receptor encarregat d'introduir el fàrmac al citoplasma cel·lular (ASGPR) s'expressa principalment als hepatòcits.
Posologia i forma d'administració⁸	La dosi recomanada és 2,5 mg/kg de pes un cop al mes per via subcutània. En pacients que interrompen el tractament per elevació de transaminases, es pot considerar reprendre el tractament amb una reducció de dosi (1,25 mg/kg un cop al mes).

3.1. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials⁸

Pacients d'edat avançada	No es requereix ajust de dosi en pacients > 65 anys.
Pediatria	No es requereix ajust de dosi en pacients ≥ 12 anys i < 18 anys. No hi ha dades de seguretat i eficàcia en < 12 anys.
Insuficiència renal (IR)	No es requereix ajust de dosi en pacients amb IR lleu, moderada o greu (filtrat glomerular estimat [FGe] ≥ 15 a < 90 ml/min/1,73 m ²). No hi ha dades en pacients amb IR terminal ni en pacients sotmesos a diàlisi.
Insuficiència hepàtica (IH)	No es requereix ajust de dosi en pacients amb IH lleu (bilirubina ≤ 1 vegada el límit superior de la normalitat [LSN] i aspartat aminotransferasa [AST] > 1 vegada el LSN, o bilirubina ≤ 1,5 vegades el LSN). No hi ha dades en pacients amb IH moderada o greu.
Embaràs i lactància	Hi ha dades limitades sobre l'ús de givosiran durant l'embaràs. S'ha observat toxicitat reproductiva en animals. Es recomana considerar el benefici del tractament enfront del risc per al fetus abans d'iniciar el tractament. Es desconeix si givosiran s'excreta per llet materna humana. Sí que s'ha observat excreció en la llet d'animals. Es recomana valorar la interrupció de la lactància o el tractament considerant el benefici de la lactància per al nadó i del tractament per a la mare.

3.2. Dades farmacocinètiques

Absorció⁸:

El temps fins a aconseguir la concentració plasmàtica màxima (T_{màx}) de givosiran després de l'administració subcutània és de 0,5 a 2 hores. Amb la dosi de 2,5 mg/kg un cop al mes, la concentració màxima (C_{màx}) durant l'estat d'equilibri va ser 321 ± 163 ng/ml, amb una C_{màx} del metabòlit actiu de 123 ± 79 ng/ml. L'àrea sota la corba (AUC) des del moment de l'administració fins a 24 hores després de givosiran i del seu metabòlit actiu van ser: 4.130 ± 1.780 ng h/ml i 1.930 ± 1.210 ng h/ml, respectivament.

Distribució⁸:

Givosiran s'uneix a proteïnes plasmàtiques en > 90% i té un volum de distribució evident en equilibri (V_d/F) de 10,4 litres. Tant givosiran com el seu metabòlit actiu es distribueixen principalment al fetge després de l'administració subcutània.

Les concentracions plasmàtiques de givosiran no es relacionen amb la durada de l'activitat farmacodinàmica. Les concentracions plasmàtiques disminueixen ràpidament, ja que givosiran és captat al fetge. Als hepatòcits, givosiran presenta una semivida d'eliminació prolongada, amb una major durada de l'efecte farmacodinàmic que permet l'administració mensual.

Biotransformació⁸:

Givosiran és metabolitzat mitjançant nucleases formant oligonucleòtids de menor longitud. El seu metabòlit actiu (AS[N-1]3' givosiran), que té la mateixa potència que givosiran, és el metabòlit principal (45%).

Eliminació⁸:

Tant givosiran com el seu metabòlit actiu presenten una semivida d'eliminació estimada d'aproximadament 5 hores, amb un aclariment plasmàtic de 36,6 l/h i 23,4 l/h, respectivament. Després de l'administració subcutània, es va recuperar en orina de 24 hores fins al 14% de givosiran i 13 % del seu metabòlit actiu.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals d'abril de 2021.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de givosiran per al tractament de la porfíria hepàtica aguda prové d'un estudi pivot fase III.

Estudis pivot:

- **ENVISION – ALN-AS1-003 (NCT03338816)**¹⁴: avalua l'eficàcia i seguretat de givosiran respecte a placebo en pacients amb PHA. Fase de cegament doble de sis mesos de durada i fase d'extensió fins als 29 mesos.

Adicionalment, s'han identificat quatre estudis que no es tenen en compte en aquest informe d'avaluació: els estudis ALN-AS1-002 (NCT02949830) i ALN-AS1-005 (NCT04056481): estudis d'extensió sense dades publicades; l'estudi ALN-AS1-001 (NCT02452372): estudi fase I de cerca de dosi, i l'estudi ALN-AS1-004 (NCT03505853): estudi fase I que avalua el risc d'interacció de givosiran amb determinats fàrmacs.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

A la taula 3 es descriuen les principals característiques de l'estudi pivot ENVISION.

Taula 3. Característiques dels assaigs clínics de givosiran per al tractament de les PHA.

	Estudi ENVISION (NCT03338816)^{14,15}
Disseny	ACA (1:1), fase III, multicèntric, cd. Inclou fase d'extensió oberta.
Nombre de pacients	N = 94.
Criteris d'estratificació	Gravetat de la malaltia ^a i tipus de PHA (PIA vs. altres).
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 12 anys. - Diagnòstic de PIA, CPH, PV o PAD basat en criteris clínics i com a mínim 1 valor documentat d'ALA o PBG en plasma o orina ≥ 4 vegades el LSN durant l'últim any i un dels criteris següents: <ul style="list-style-type: none"> o Mutació en un gen relacionat amb porfíria (HMBS, CPOX, PPOX, ALAD). o Presència de símptomes i criteris bioquímics relacionats amb PHA. - Malaltia activa^b. Voluntat de discontinuar o no iniciar tractament profilàctic amb hemina durant el període d'estudi.
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Valors d'ALT > 2 vegades el LSN, bilirubina total > 1,5 vegades el LSN (excepte síndrome de Gilbert), INR > 1,5 (o > 3,5 si tractament anticoagulant). - FGe < 30 ml/min/1,73 m² segons fórmula MDRD. - Llista trasplantament hepàtic. - Història de múltiples al·lèrgies medicamentoses. - Infecció per VIH, VHC o VHB. - Embaràs o lactància. - Pancreatitis recurrent o pancreatitis aguda durant l'últim any. - Infecció greu durant l'últim mes. - Història de malignitat durant els últims 5 anys^c.
Durada	6 mesos (fase d'extensió oberta de fins a 29 mesos).
Grup intervenció	Givosiran 2,5 mg/kg sc un cop al mes ^d (n = 48).
Grup control	Placebo sc (n = 46).
Variable principal i tipus d'anàlisi	Taxa anualitzada d'atacs (TAA) que requereixen hospitalització, visita a urgències o administració d'hemina domiciliària durant el període de sis mesos de cegament doble, en pacients amb PIA (ITTm).
Càlcul de mida mostral	La inclusió de 74 pacients proporcionava a l'assaig una potència ≥ 90 % en la detecció d'una reducció relativa del 45 % en la TAA en el grup tractat amb givosiran, tot assumint una mitjana de TAA en el grup placebo de 8 ± 5.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ALA: àcid aminolevulínic; ALAD: àcid aminolevulínic deshidratasa; ALT: alanina aminotransferasa; cd: cegament doble; CPH: coproporfíria hereditària; CPOX: coproporfirinogen oxidasa; FGe: filtrat glomerular estimat; HMBS: porfobilinogen desaminasa; ITTm: anàlisi per intenció de tractar modificat; LSN: límit superior de la normalitat, MDRD: *Modification of diet in renal disease*; PAD: porfíria per dèficit d'ALA deshidratasa; PBG: porfobilinogen; PHA: porfíria hepàtica aguda; PIA: porfíria intermitent aguda; PPOX: protoporfirinogen oxidasa; PV: porfíria variegada; sc: subcutani; TAA: taxa anualitzada d'atacs; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VIH: virus immunodeficiència humana.

^aProfilaxi amb hemina (sí vs. no) i taxa anualitzada d'atacs (baixa vs. alta). En pacients que rebessin profilaxi amb hemina, es considerava TAA baixa si < 7 atacs i alta si ≥ 7 atacs. En pacients que no rebien profilaxi amb hemina, es

considerava baixa si < 12 atacs i alta si ≥ 12 atacs.

^bDefinida com: ≥ 2 atacs que requereixin hospitalització, visita a urgències o tractament amb hemina IV durant els últims 6 mesos.

^cExcepte carcinoma de cèl·lules basals, carcinoma de cèl·lules escamoses de la pell, carcinoma cervical *in situ* o carcinoma ductal de mama que han estat tractats satisfactòriament.

^dEls pacients que discontinuaven el tractament per elevació de transaminases podien reiniciar-lo a la dosi d'1,25 mg/kg un cop al mes. A la fase d'extensió oberta, els pacients que iniciaven givosiran provinents de la branca control rebien la dosi d'1,25 mg/kg un cop al mes.

L'anàlisi de la variable principal va ser per intenció de tractar modificat (ITTm), és a dir, va incloure tots els pacients aleatoritzats que haguessin rebut com a mínim una dosi del tractament. L'anàlisi de sensibilitat per protocol va incloure els pacients aleatoritzats diagnosticats de PIA que haguessin rebut com a mínim 4 dosis durant els 6 mesos de cegament doble (> 60% de les dosis).

Al llarg de l'estudi es va permetre la utilització d'hemina i dels analgèsics necessaris per al tractament dels atacs de porfíria.

Variables utilitzades als assaigs

A la taula 4 es descriuen les variables primàries, secundàries i exploratòries utilitzades en l'estudi pivot.

Taula 4. Variables utilitzades a l'assaig ENVISION.

Variable	Descripció
Variable primària	
Taxa anualitzada d'atacs (TAA) que requereixen atenció mèdica en pacients amb porfíria intermitent aguda (PIA) ¹⁶ .	$TAA = \frac{\text{Nombre total d'atacs de porfíria que requereixen atenció mèdica}}{\text{Nombre total de dies del període d'intervenció}} \times 365,25$ <p>Inclou les crisis porfíriques que requereixen hospitalització, visita a urgències i/o administració d'hemina domiciliària en pacients amb porfíria intermitent aguda.</p> <p>Els atacs o crisis de porfíria es defineixen com: episodis aguts de dolor neurovisceral abdominal, toràcic, dorsal i/o a les extremitats sense que es pugui associar a una altra malaltia i que requereixi tractament amb glucosa iv o hemina, hidrats de carboni, analgèsics o antiemètics a dosis o freqüències diferents a les habituals del pacient per al tractament de la porfíria.</p> <p>En els pacients que discontinuaven el tractament abans dels 6 mesos es va continuar el seguiment i es va considerar el nombre d'atacs aguts durant els 6 mesos per a l'anàlisi principal (si rebien hemina profilàctica, es va considerar el nombre d'atacs fins a l'inici del tractament amb hemina).</p>
Variables secundàries	
TAA que requereixen atenció mèdica en pacients amb porfíria hepàtica aguda ¹⁶ .	$TAA = \frac{\text{Nombre total d'atacs de porfíria que requereixen atenció mèdica}}{\text{Nombre total de dies del període d'intervenció}} \times 365,25$ <p>Inclou les crisis de porfíria que requereixen hospitalització, visita a urgències i/o administració d'hemina domiciliària en pacients amb porfíria hepàtica aguda.</p>
Nivells d'ALA en orina als 3 i 6 mesos en pacients amb PIA ¹⁶ .	Els nivells d'ALA en orina es determinaven mitjançant cromatografia líquida i espectrometria de masses en un laboratori central. El valor es normalitzava per la concentració de creatinina en orina i les unitats s'expressaven en mmols/mol creatinina.
Nivells de PBG en orina als 6 mesos en pacients amb PIA ¹⁶ .	Els nivells de PBG en orina es determinaven mitjançant cromatografia líquida i espectrometria de masses en un laboratori central. El valor es normalitzava per la concentració de creatinina en orina i les unitats s'expressaven en mmols/mol creatinina.
Dies anualitzats de tractament amb hemina en pacients amb PIA ¹⁶ .	$\frac{\text{Nombre total de dies de tractament amb hemina en pacients amb PIA}}{\text{Nombre total de dies del període d'intervenció}} \times 365,25$ <p>Dies anualitzats de tractament dels atacs amb hemina en pacients diagnosticats de PIA als 6 mesos de tractament.</p>

Puntuació diària per dolor, fatiga i nàusea en pacients amb PIA als 6 mesos ^{14,15} .	<p>-Dolor: valor que descriu el pitjor nivell de dolor experimentat pel pacient diàriament segons l'escala BPI-SF (<i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>) als 6 mesos en pacients amb PIA. Es mesura mitjançant una escala numèrica de 0 a 10 on els valors més alts indiquen major gravetat dels símptomes.</p> <p>-Nàusees: valor que descriu el pitjor nivell de nàusees experimentat pel pacient diàriament segons una escala numèrica d'11 punts als 6 mesos de tractament en pacients amb PIA.</p> <p>-Fatiga: valor que descriu el pitjor nivell de fatiga experimentat pel pacient diàriament mitjançant l'escala numèrica de la pregunta 3 del qüestionari BFI-SF (<i>Brief Fatigue Inventory-Short Form</i>) en pacients amb PIA als 6 mesos de tractament.</p> <p>Per a l'anàlisi de les dades, es va calcular l'àrea sota la corba a partir de les diferències entre el valor basal i la mitjana setmanal.</p>
Canvi en la puntuació del qüestionari SF-12 en pacients amb PIA als 6 mesos ^{14,15} .	<p>El <i>Physical Component Summary of the 12-Item Short-Form Health Survey</i> versió 2 (SF-12) és un qüestionari que avalua la qualitat de vida global dels pacients i el seu estat de salut durant les quatre darreres setmanes.</p> <p>Rang: 0 (pitjor funcionalitat) a 100 (millor funcionalitat). En altres patologies (artroplàstia de genoll i estenosi lumbar recurrent) es considera que una millora de 2 a 5 punts és clínicament rellevant.¹⁴</p>
Variables exploratòries	
Qualitat de vida ^{14,15} .	<p>Qüestionari PPEQ (<i>Porphyria Patient Experience Questionnaire</i>): consta de 8 preguntes que es puntuen utilitzant una escala de valoració global del canvi de 5 punts. Les preguntes fan referència a l'habilitat per desenvolupar les activitats de la vida diària, a la percepció del pacient sobre el tractament i si el tractament li permet fer una vida normal.</p> <p>Qüestionari PGIC (<i>Patient Global Impression of Change</i>): consta de 7 preguntes que fan referència a la percepció del pacient sobre el canvi en el seu estat de salut des de l'inici del tractament. Els pacients puntuen la valoració global del canvi des de "molt millor" fins a "molt pitjor".</p>

Les variables secundàries es van analitzar jeràrquicament. Els resultats de la taula 6 es presenten seguint l'ordre jeràrquic.

Característiques dels pacients inclosos

En general, les característiques basals dels pacients inclosos en l'estudi ENVISION estaven ben balancejades entre els dos grups de tractament. Malgrat això, un percentatge superior dels pacients del braç control presentava símptomes crònics respecte al braç actiu (56,5% vs. 47,9%) i els anys des del diagnòstic van ser superiors en els pacients tractats amb givosiran (11,1 anys) respecte al grup que rebia placebo (8,3 anys). L'edat mitjana de la població inclosa va ser d'aproximadament 39 anys i no es va incloure cap pacient d'entre 12 i 18 anys. Es van incloure majoritàriament dones (89%) i el tipus de PHA més freqüent va ser la PIA (95%). La resta de característiques demogràfiques s'especifiquen a la taula 5.

Taula 5. Característiques basals dels pacients inclosos a l'assaig clínic ENVISION

	Estudi ENVISION	
	Placebo (n = 46)	Givosiran (n = 48)
Edat (anys), mitjana (SD)	37,4 (10,5)	40,1 (12,1)
Dones , n (%)	41 (89,1)	43 (89,6)
Pes (kg), mitjana (SD)	67,88 (16,82)	65,85 (15,63)
Raça , n (%)		
Blanca	34 (73,9)	39 (81,3)
Negra	1 (2,2)	0
Asiàtica	7 (15,2)	8 (16,7)
Altres	4 (8,7)	1 (2,1)
Regió , n (%)		
Europa	19 (41,3)	23 (47,9)
Amèrica del Nord	18 (39,1)	16 (33,3)
Altres	9 (19,6)	9 (18,8)
Tipus PHA , n (%)		
PIA	43 (93,5)	46 (95,8)
CPH	0	1 (2,1)
PV	1 (2,2)	1 (2,1)
Mutació no identificada	2 (4,3)	0
Anys des del diagnòstic , mitjana (SD)	8,3 (8,5)	11,1 (11,2)
Profilaxi amb hemina , n (%)	18 (39,1)	20 (41,7)
TAA , n (%)		
Alta	21 (45,6)	24 (50)
Baixa	25 (54,3)	24 (50)
Mitjana (IC95%)	7 (4-14)	8 (4-18)
Síntomes crònics , n (%)	26 (56,5)	23 (47,9)
Ús previ d'opioides , n (%)	13 (28,3)	14 (29,2)

Resultats

Els resultats de l'estudi pivot es descriuen a la taula 6.

Taula 6. Resultats de l'assaig clínic de givosiran per al tractament de la PHA al final de l'etapa de cegament doble (estudi ENVISION)

	Estudi ENVISION	
	Placebo (n = 46)	Givosiran (n = 48)
Variable principal		
TAA que requereixen atenció mèdica en pacients amb PIA , mitjana (IC95%)	12,52 (9,35 a 16,76)	3,22 (2,25 a 4,59)
	Raó de taxes: 0,26 (0,16 a 0,41); <i>p</i> < 0,0001	
Variabls secundàries en ordre jeràrquic		
Nivells d'ALA en orina en pacients amb PIA (mmol/mol Cr) Valor basal, mitjana ± DE	17,5 ± 10,9	20 ± 16,8
Diferència* als 3 mesos (IC95%)	-18,209 (-22,260 a -14,158); <i>p</i> < 0,0001	
Diferència* als 6 mesos (IC95%)	-19,137 (-26,039 a -12,235); <i>p</i> < 0,0001	
Nivells de PBG en orina en pacients amb PIA (mmol/mol Cr) Valor basal, mitjana ± DE	46,8 ± 24,3	50,4 ± 34,3
Diferència* als 6 mesos (IC95%)	-36,204 (-49,708 a -22,699); <i>p</i> < 0,0001	
Dies anualitzats de tractament amb hemina en pacients amb PIA , mitjana (IC95%)	29,71 (18,41 a 47,94)	6,77 (4,20 a 10,92)
	Raó de taxes: 0,23 (0,11 a 0,45); <i>p</i> < 0,0001	
TAA que requereixen atenció mèdica en pacients amb PHA als 6 mesos , mitjana (IC95%)	12,26 (9,22 a 16,29)	3,35 (2,37 a 4,74)
	Raó de taxes: 0,27 (0,17 a 0,43); <i>p</i> < 0,0001	

Pitjor puntuació diària per dolor en pacients amb PIA, mediana de canvi AUC respecte de puntuació basal (RIQ)	5,286 (-23,05 a 11,14)	-11,514 (-29,181 a 3,040)
	-10,067 (-22,833 a 0,936); $p = 0,0455^a$	
Pitjor puntuació diària per fatiga en pacients amb PIA, mediana de canvi AUC respecte de puntuació basal (RIQ)	-4,2 ± 4,7	-11,1 ± 4,5
	-6,9 ± 6,5; $p > 0,05$	
Pitjor puntuació diària per nàusea en pacients amb PIA, mediana de canvi respecte de puntuació basal (RIQ)	-4,0 ± 3,5	1,5 ± 3,3
	5,5 ± 4,8 ^b	
Canvi en la puntuació del qüestionari SF-12 en pacients amb PIA als 6 mesos, mitjana (IC95%)	1,431 (-0,995 a 3,856)	5,369 (3,046 a 7,693)
	3,939 (0,592 a 7,285) ^b	

ALA: àcid aminolevulínic; Cr: creatinina; DE: desviació estàndard; IC: interval de confiança; PBG: porfobilinogen; PHA: porfíria hepàtica aguda; PIA: porfíria intermitent aguda; RIQ: rang interquartilic; SF-12: *12-Item Short-Form Health Survey* versió 2; TAA: taxa anualitzada d'atacs.

*Diferència respecte a placebo.

^aAnàlisi *post hoc*.

^bNo es pot inferir significació estadística.

En el total de pacients amb PHA, es van produir 90 crisis porfíriques en els pacients del braç d'intervenció respecte a 297 en el braç control. D'aquests, el 21,1 % dels atacs aguts durant el tractament amb givosiran van ser greus, és a dir, amb una mediana de puntuació pel dolor ≥ 7 , respecte del 32% amb placebo.

Els resultats de l'anàlisi de sensibilitat de la variable principal de l'estudi ENVISION estaven en línia amb els de l'anàlisi principal. El 50% dels pacients tractats amb givosiran no van presentar cap crisi porfírica durant els 6 mesos de fase cega, respecte del 17% en el grup control. A més, el nombre de pacients que no van requerir tractament amb hemina també va ser superior amb givosiran que amb placebo (54% vs. 23%). Igualment, quan s'analitzen els tres tipus de crisis porfíriques inclosos per separat (hospitalització, visita a urgències o administració d'hemina domiciliària), s'observa una major reducció d'atacs en els pacients tractats amb givosiran respecte a placebo per a cada tipus.

A la fase d'extensió oberta, els pacients tractats amb placebo que van començar a rebre de forma mensual givosiran 2,5 mg/kg o givosiran 1,25 mg/kg van presentar una reducció en la TAA del 88% i 76%, respectivament.

Anàlisi de subgrup

Els resultats de l'anàlisi de subgrups preespecificada per a la variable principal de l'estudi ENVISION van ser consistents amb els resultats globals. Es destaca que l'eficàcia de givosiran no sembla afectada per la utilització d'hemina profilàctica i el nombre d'atacs previs.

Qualitat de vida

Givosiran va reduir de forma estadísticament significativa els nivells de dolor respecte a placebo, però no va mostrar diferències en la reducció de la fatiga i les nàusees. La reducció del dolor es va associar amb un menor ús d'analgèsics durant i entre les crisis. Tampoc es va poder inferir significació estadística entre grups en els resultats del qüestionari SF-12.

Respecte al qüestionari *Patient Global Impression of Change* (PGIC), un percentatge major de pacients amb PIA va considerar que la seva situació havia millorat o havia millorat molt als 6 mesos amb el tractament amb givosiran respecte a placebo (61,1% vs. 20%). Els resultats del qüestionari *Porphyria Patient Experience Questionnaire* (PPEQ) també mostren uns millors resultats en la percepció dels pacients sobre el seu estat funcional, l'habilitat per desenvolupar les activitats de la vida diària i la satisfacció amb el tractament amb givosiran en pacients amb PIA.

6. Avaluació de la seguretat

La seguretat de givosiran ha estat avaluada en 111 pacients en els estudis ENVISION, ALN-AS1-001 (braç C) i ALN-AS1-002. D'aquests, 18 (16,2%) han estat exposats al fàrmac durant més d'un any i 8 (7,2%) durant més de dos anys. L'exposició mitjana al fàrmac va ser de 7,95 mesos⁴.

Les reaccions adverses (RA) descrites a la fitxa tècnica com a molt freqüents ($\geq 1/10$) són: nàusees, elevació dels nivells de transaminases, erupció cutània, disminució de la velocitat de filtració glomerular, reaccions en el lloc d'injecció i cansament; i com a freqüents ($\geq 1/100$ i $< 1/10$): hipersensibilitat⁸.

6.1. Esdeveniments adversos

En l'estudi pivot, durant els 6 mesos de fase de cegament doble, el 89,6% dels pacients tractats amb givosiran van experimentar algun esdeveniment advers (EA) comparat amb el 80,4% en el grup control⁴. Els EA més freqüents en el grup actiu es mostren a la taula 7.

Taula 7. Esdeveniments adversos més freqüents amb givosiran (estudi ENVISION)⁴

	Estudi ENVISION	
	Placebo (n = 46)	Givosiran (n = 48)
Reacció en el lloc d'injecció, n (%)	0	8 (16,7)
Nàusees, n (%)	5 (10,9)	13 (27,1)
Malaltia renal crònica, n (%)	0	5 (10,4)
Disminució de la taxa de filtració glomerular, n (%)	0	3 (6,3)
Erupció cutània, n (%)	0	3 (6,3)
Augment ALT, n (%)	1 (2,2)	4 (8,3)
Fatiga, n (%)	2 (4,3)	5 (10,4)

Del total de pacients exposats al fàrmac, el 94,6% va presentar algun EA. Els reportats en $> 15\%$ dels pacients van ser: nàusees (32,4%), reacció en el lloc d'injecció (24,3%), fatiga (22,5%), nasofaringitis (22,5%), cefalea (19,8%) i dolor abdominal (18%). Altres EA freqüents van ser: astènia, increment d'ALT i AST i vòmits⁴.

Esdeveniments adversos d'interès

Increment de transaminases

En l'estudi pivot, el 14,6% dels pacients tractats amb givosiran (n = 7) enfront del 2,2% amb placebo (n = 1) van presentar un augment dels nivells d'ALT superiors a tres vegades el LSN. D'aquests, 5 casos es van resoldre sense interrompre el tractament; un es va interrompre i reiniciar a la dosi d'1,25 mg/kg i en l'altre es va suspendre el tractament. L'elevació de transaminases es va resoldre en tots els casos⁸.

Reaccions en el lloc d'injecció

El 36% dels pacients exposats a givosiran van presentar reaccions en el lloc d'injecció que, en general, van ser lleus o moderades i es van resoldre sense tractament.⁸

Immunogenicitat

Només un dels pacients amb PHA en els assaigs clínics va presentar anticossos antifàrmac. Els nivells van ser baixos i transitoris i no van afectar l'eficàcia, la seguretat, la farmacocinètica i la farmacodinàmica del fàrmac⁸.

Esdeveniments adversos que van portar a la interrupció del tractament

En total, 4 pacients van discontinuar el tractament amb givosiran en els estudis: 3 per EA greus (elevació ALT, reacció anafilàctica o pancreatitis hemorràgica) i un per embaràs⁴.

El 8,1% dels pacients exposats a givosiran va interrompre el tractament per EA. Els EA que van provocar la interrupció en més d'un pacient van ser MRC i elevació de les transaminases, que es van produir en dos pacients⁴.

Esdeveniments adversos greus (EAG)

Durant els 6 mesos de la fase de cegament doble de l'estudi pivot, la proporció de pacients que va presentar EAG va ser superior en el grup amb givosiran que en el grup control (20,8% i 8,7%, respectivament)⁴.

En el total de pacients exposats, el 25,2% dels pacients va presentar un EAG, i els més freqüents van ser: dolor abdominal, pirèxia, grip, infecció del tracte urinari i MRC, que es van presentar amb una freqüència de l'1,8 %. Es van produir 4 EAG que es van relacionar amb el fàrmac: anafilaxi, alteració de la funció hepàtica, MRC i elevació de transaminases⁴.

Els EA associats a dany hepàtic o renal es van notificar principalment en pacients amb alteracions hepàtiques o renals preexistents⁴.

Morts

Es va produir una mort durant el tractament amb givosiran a l'assaig ALN-AS1-001 en un pacient amb un historial mèdic complex que rebia la dosi de 5 mg/kg un cop al mes (pancreatitis hemorràgica)⁴.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Contraindicacions⁸:

- Hipersensibilitat greu al principi actiu o a qualsevol dels excipients.

Precaucions⁸:

- En pacients amb subtipus de PHA diferents a la PIA, cal valorar el risc-benefici d'iniciar el tractament, ja que les dades de seguretat i eficàcia són limitades.
- Cal controlar els signes i símptomes d'anafilaxi i, en cas que es produeixi, interrompre el tractament immediatament i iniciar tractament mèdic.
- S'han observat elevacions de les transaminases aproximadament entre els 3 i 5 mesos després d'iniciar el tractament amb givosiran. Es recomana realitzar una anàlisi de la funció hepàtica abans d'iniciar el tractament i de forma mensual durant els primers 6 mesos. En cas d'elevacions clínicament significatives, cal considerar interrompre el tractament i reiniciar-lo a dosis d'1,25 mg/kg un cop s'hagi resolt.
- Cal fer un seguiment exhaustiu de la funció renal en pacients amb nefropaties ja existents, ja que s'ha observat una progressió de la insuficiència renal en aquests pacients.

Interaccions⁸:

- Givosiran redueix l'activitat de CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4 i CYP2C9 i, per tant, pot produir un increment en les concentracions plasmàtiques dels fàrmacs que es metabolitzin per aquests enzims hepàtics.
- Es recomana precaució a l'hora d'administrar medicaments que siguin substrats de CYP1A2 o CYP2D6 i valorar reduir-ne la dosi.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

6.3. Pla de gestió de riscos**Taula 8. Riscos importants i informació pendent de givosiran¹⁷**

Riscos identificats	-
Riscos potencials	- Efectes hepàtics - Efectes renals - Pancreatitis
Informació pendent	- Seguretat a llarg termini (> 3 anys) - Ús en pacients amb insuficiència hepàtica moderada o greu - Ús en pacients amb malaltia renal terminal o en diàlisi - Ús durant l'embaràs o la lactància i els efectes en resultats de l'embaràs - Carcinogenicitat

Es recomana consultar el resum del [Pla de gestió de riscos](#) per obtenir més informació.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'eficàcia i la seguretat de givosiran s'ha avaluat en un estudi pivot de fase III, aleatoritzat, multicèntric, amb cegament doble i controlat amb placebo. El disseny i l'ús de placebo com a comparador es consideren adequats, ja que actualment no es disposa de cap fàrmac per al tractament de la PHA.

El nombre de pacients inclosos es considera adequat atès que la PHA és una malaltia minoritària. En canvi, la durada de l'estudi pivot és limitada en tant que givosiran és un tractament d'ús prolongat.

En l'estudi ENVISION es van produir 19 desviacions majors del protocol en 6 pacients. En concret, en 4 pacients es va administrar la medicació no emmascarada (pèrdua del cegament en 17 administracions) i es van incloure 2 pacients que no complien els criteris d'inclusió. El CHMP va considerar que aquestes desviacions no eren rellevants i no s'espera que hagin esbiaixat els resultats d'eficàcia i seguretat. D'altra banda, es van produir 3 modificacions majors del protocol. A la primera, es va afegir informació sobre el maneig de possibles reaccions anafilàctiques; a la segona, es va afegir la dosi d'1,25 mg/kg en pacients que reiniciaven el tractament després d'haver-lo discontinuat per elevació de transaminases; i a la tercera, es va afegir que els pacients que iniciaven la fase d'extensió oberta provinents de la branca control rebessin la dosi d'1,25 mg/kg al mes en lloc de 2,5 mg/kg al mes. D'aquesta manera, durant la fase d'extensió oberta coexisteixen les dues dosis en funció de si els pacients es van incorporar abans o després de la tercera modificació del protocol.

En l'estudi ENVISION, el 89% dels pacients inclosos eren dones amb una edat mitjana de 39 anys i un temps des del diagnòstic d'aproximadament 10 anys. Aquestes característiques coincideixen amb les observades en un estudi de PIA elaborat per l'Hospital Clínic de Barcelona l'any 2014, on després de 20 anys de seguiment es van diagnosticar 35 nous casos de PIA a Catalunya, dels quals el 94,3% eren dones, amb una edat al diagnòstic de 28,2 anys¹⁸. En aquest sentit, la població inclosa es considera representativa del nostre entorn, tot i que l'edat al diagnòstic era superior.

En l'estudi pivot, només es van incloure pacients amb malaltia activa, definida com la presència de > 2 atacs durant els últims 6 mesos i la majoria dels pacients estaven diagnosticats de PIA (94,7 %). Malgrat això, i atesa la fisiopatologia comuna entre les diferents PHA, els resultats es podrien considerar extrapolables als altres subtipus de porfíria.

Encara que podien participar pacients d'entre 12 i 18 anys, no es va incloure cap pacient en aquesta franja d'edat. L'edat màxima dels pacients inclosos als assaigs clínics amb givosiran és 65 anys (un únic pacient) i, per tant, manquen dades de seguretat i eficàcia en pacients d'edat avançada i en pacients menors de 18 anys. Tot i que només 35 pacients presentaven insuficiència renal (IR) lleu o moderada i cap pacient presentava IR greu o insuficiència hepàtica moderada o greu, sembla que la resposta al tractament amb givosiran en aquests pacients no es veu afectada. No obstant això, és important valorar el balanç benefici-risc en pacients amb insuficiència hepàtica degut a la toxicitat hepàtica inherent als fàrmacs ARNip i fer un seguiment exhaustiu de la funció renal en pacients amb nefropaties ja existents.

La variable principal (taxa anualitzada d'atacs que requereixen atenció mèdica) es considera adequada i clínicament rellevant. Dels tres components de la variable principal, la disminució dels atacs que comporten una visita a urgències és superior a la disminució dels altres dos components (hospitalització o utilització d'hemina) amb givosiran. Aquesta seria una limitació de l'ús de la variable composta que estaria dirigida per les visites a urgències.

L'anàlisi de la variable principal va ser per ITTm. Tots els pacients aleatoritzats a rebre givosiran o placebo van completar 6 mesos de seguiment.

El tractament amb givosiran 2,5 mg/kg un cop al mes va reduir de forma estadísticament i clínicament significativa la taxa anualitzada d'atacs i el 50% dels pacients del grup actiu no va presentar cap crisi aguda durant els 6 mesos d'estudi. Hi ha poques dades d'eficàcia amb la dosi d'1,25 mg/kg un cop al mes, ja que només es va avaluar durant la fase d'extensió oberta i en pocs pacients i, per tant, només es recomana en pacients que han discontinuat el tractament per toxicitat hepàtica.

Les variables secundàries "nivells d'ALA i PBG en orina" i "dies de tractament amb hemina" també es consideren adequades. Els nivells elevats d'ALA i PBG es relacionen amb les manifestacions de la malaltia i la seva disminució es considera clínicament rellevant i permet confirmar la plausibilitat terapèutica de l'ús de givosiran. En el mateix sentit, el requeriment d'hemina profilàctica suposa una pèrdua de qualitat de vida per al pacient i pot anar acompanyada de problemes relacionats amb la medicació com la sobrecàrrega de ferro i infeccions conseqüència de l'ús del catèter. La disminució de l'ús d'hemina també es considera clínicament rellevant.

La variable secundària "pitjor puntuació diària per dolor" es va tornar a analitzar mitjançant una prova no paramètrica de Wilcoxon, després que una prova Shapiro-Wilk indiqués que s'incomplia el supòsit de normalitat. Aquesta segona anàlisi es va fer *post hoc*. La diferència absoluta de canvi en la puntuació mediana del dolor de givosiran respecte a placebo va ser de 0,5 punts.

Els pacients tractats amb givosiran també van presentar millors resultats en els qüestionaris sobre qualitat de vida que en el grup control, tot i que no es va poder inferir significació estadística.

La freqüència d'EA va ser superior amb givosiran que amb placebo, i els més freqüents van ser: reaccions en el lloc d'injecció, nàusees, fatiga, elevació de transaminases, erupció cutània i MRC. Destaquen els EA a nivell renal i hepàtic, que es van reportar principalment en pacients amb alteracions renals i hepàtiques prèvies. Tot i que el nombre de pacients exposats al fàrmac és baix i el temps de seguiment curt, el perfil de seguretat sembla acceptable. Falten dades de seguretat a llarg termini i existeixen incerteses sobre possibles EA que no s'hagin identificat durant el poc temps d'exposició. Per resoldre aquestes incerteses es troba en marxa l'estudi d'extensió ALN-AS1-002 en pacients amb PIA.

En conclusió, les dades obtingudes de l'estudi pivot mostren el benefici del fàrmac en la reducció de la taxa anualitzada d'atacs aguts de porfíria i els resultats de les variables secundàries semblen recolzar aquest resultat. No obstant això, manquen dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini, de pacients menors de 18 anys, de pacients diagnosticats de CPH, PV i PAD, així com del paper de givosiran en la prevenció dels símptomes crònics de la malaltia i de les complicacions a llarg termini associades a les crisis agudes.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 9, es presenten els costos del tractament amb givosiran.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos i les possibles mesures d'accés acordades. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

Taula 9. Cost de givosiran i comparadors

	Givosiran	Hemina	Millor tractament de suport
Presentació	Givlaari® 189 mg/ml solució injectable, vial 1 ml.	Normosang 25 mg/ml concentrat per a solució per infusió, 4 amp de 10 ml	-
Preu envàs / Preu unitari†	45.953 €	1.874,96 € / 468,74 €	-
Posologia	2,5 mg/kg sc mensual*	3 mg/kg/dosi iv**	-
Cost mensual***	45.953 €	NA	-
Cost tractament anual*	551.438 €	NA	-
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡	551.438 €	-	Referència

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), setembre 2021 (PVL notificat + IVA4%) – 4RD% .

* En pacients que interrompen el tractament per elevació de transaminases, es pot considerar reprendre el tractament amb una reducció de dosi (1,25 mg/kg un cop al mes) – no considerada aquesta assumpció.

** Segons experts: hemina endovenosa, en diferents posologies depenent del pacient (habitualment 3 mg/kg en administració única) i la periodicitat és el que varia, cada atac agut, cada mes, cada 15 dies.

*** Per al càlcul s'ha considerat una persona de 70 kg de pes. No s'ha considerat la reutilització del vial.

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Taula 10. Estimació del nombre de pacients amb PHA candidats a givosiran a Catalunya

Població >= 18 anys a Catalunya 2021^a		6.308.639
Pacients amb PHA		60
Pacients amb PIA	6,3/1.000.000 ^b	40
Pacients amb PV	1,6/1.000.000 ^b	10
Pacients amb CPH	1,6/1.000.000 ^b	10
Pacients diagnosticats susceptibles a rebre tractament (crisis porfíriques recurrents, tractament profilàctic amb hemina iv)	15-18 % ^c	10-12
Incidència anual de PIA simptomàtica	0,13/1.000.000 ^b	1

CPH: coproporfíria hereditària; PHA: porfíria hepàtica aguda; PIA: porfíria intermitent aguda; PV: porfíria variegada.

^aFont: IDESCAT. Estimacions de població.

^bPrevalença de PIA, PV i CPH a Espanya. Font: *Elder G et al. J Inherit Metab Dis. 2013;36(5):849-57.*

^cFont: opinió d'experts.

A Catalunya, s'estima un nombre aproximat de 10-12 pacients durant el primer any, amb un increment d'un pacient nou per any.

Givosiran ha estat finançat per al tractament de la porfíria hepàtica aguda intermitent en pacients adults que hauran de complir els dos criteris següents:

- Pacient amb ≥ 2 crisis en els últims 6 mesos, i
- Pacient amb nivells d'ALA o PBG en orina ≥ 4 vegades el límit superior del rang normal [ULN] i símptomes crònics.

En el cas de pacients en tractament crònic amb hemina, hauran de complir la condició de pacient amb nivells d'ALA o PBG orina ≥ 4 vegades el límit superior del rang normal (ULN) i símptomes crònics i/o historial ≥ 4 crisis a l'any.

A la taula 11 es presenta l'impacte pressupostari incremental estimat per als pròxims 3 anys. En aquest impacte:

- S'assumeix que el tractament amb givosiran és crònic per a tots els pacients tractats. No es preveuen reduccions de dosi ni interrupcions del tractament.
- S'assumeix que els pacients incidents inicien tractament repartits de manera proporcional durant els dotze mesos de l'any.
- S'assumeix que els 7 pacients en tractament amb givosiran en ús compassiu, continuaran el tractament, de manera que es considera el seu cost en l'impacte.

Taula 11. Impacte pressupostari incremental

	Escenari sense givosiran			Escenari amb givosiran		
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 1	Any 2	Any 3
Població susceptible a tractament	11	13	14	11	13	14
BSC (%)	11 (100%)	13 (100%)	14 (100%)	2 (20%)	2 (15%)	1 (10%)
Givosiran	-	-	-	9 (82%)	11 (85%)	13 (90%)
Impacte pressupostari incremental	-	-	-	4.411.508 €	5.514.385 €	6.617.262 €

BSC: *best supportive care*

L'impacte pressupostari incremental agregat per als pròxims tres anys a l'escenari on s'adopta givosiran per al tractament de pacients adults amb porfíria intermitent aguda (PIA) seria d'aproximadament 16,5 M€.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Les guies actualment disponibles per al tractament de la porfíria es van publicar abans de l'autorització de givosiran i, per tant, no inclouen recomanacions sobre l'ús d'aquest fàrmac.

Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. The British and Irish Porphyria Network. 2013¹⁹

Recomana iniciar arginat d'hemina immediatament en pacients amb un atac de porfíria greu (afectació neurològica). En el cas d'atacs aguts recurrents, recomana educar el pacient sobre els possibles factors precipitants, l'ús d'anàlegs de Gn-RH en dones amb atacs relacionats amb el cicle menstrual i l'ús d'arginat d'hemina de forma profilàctica a la menor freqüència que sigui suficient per controlar les crisis.

Acute hepatic porphyrias: recommendations for evaluation and long term management. American Association for the Study of Liver Diseases. DHHS, 2017⁶

Per la prevenció dels atacs recurrents de porfíria, recomana l'ús d'arginat d'hemina profilàctic en pacients amb ≥ 4 atacs/any. També recomana l'administració d'anàlegs de Gn-RH en dones amb atacs relacionats amb el cicle menstrual.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 10. Recomanacions d'altres organismes sobre givosiran per al tractament de la PHA

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²⁰	Anglaterra	24.11.2021: Recomana l'ús de givosiran per al tractament de la PHA en adults i en nens de 12 o més anys si tenen atacs recurrents greus clínicament confirmats (4 o més atacs durant els darrers 12 mesos) i si l'empresa proporciona el fàrmac segons un acord comercial.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	No avaluat (data consulta: 30/11.2021).
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²¹	Canadà	15.11.2021: recomana el finançament de givosiran per al tractament de la PHA en adults si es compleixen les condicions següents: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 4 crisis porfíriques que requereixen hospitalització, visita a urgències o administració d'hemina profilàctica durant l'últim any. - Reducció en la taxa anualitzada d'atacs després de 12 mesos de tractament. - Prescripció restringida a clínics amb experiència en el maneig de la PHA. - No s'ha d'utilitzar en combinació amb hemina profilàctica. - Reducció del preu.
Haute Autorité de Santé (HAS) ²²	França	01.04.2021: opinió positiva al finançament de givosiran únicament en pacients ≥ 18 anys amb PHA i amb malaltia activa (almenys 2 atacs de porfíria que requereixin hospitalització, visita a urgències o tractament amb hemina IV a domicili durant els últims 6 mesos). ASMR II: millora important del servei mèdic prestat.
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) ²³	Alemanya	15.10.2020: considera que givosiran aporta un benefici addicional considerable i el recomana per al tractament de la PHA en pacients adults i adolescents ≥ 12 anys.

Annex 2. Característiques bioquímiques i clíniques de les porfiries hepàtiques agudes**Taula 11. Característiques bioquímiques i clíniques de les PHA³**

Tipus porfíria	Enzim	Alteració bioquímica	Síntomes neuroviscerals	Síntomes cutanis	Anèmia	Dany hepàtic
PIA	PBGD ↓	ALA ↑↑ (orina) PBG ↑↑ (orina) Porfirines ↑↑ (orina)	++	-	-	-/+
PV	PPOX ↓	ALA ↑↑ (orina) PBG ↑↑ (orina) Porfirines ↑↑ (orina) PPIX ↑↑ (fecal) CPIII ↑ (fecal)	++	-/+	-	-/+
CPH	CPOX ↓	ALA ↑↑ (orina) PBG ↑↑ (orina) Porfirines ↑↑ (orina) CPIII ↑ (fecal)	++	-/+	-	-/+
PAD	ALAD ↓	ALA ↑↑ (orina) PBG ↑ o normal (orina) CPIII ↑↑ (orina)	++	-/+	-/+	-

ALA: àcid aminolevulínic; ALAD: àcid aminolevulínic deshidratasa; CPH: coproporfíria hereditària; CPIII: coproporfirinogen III; CPOX: coproporfirinogen oxidasa; PAD: porfíria per dèficit d'àcid aminolevulínic deshidratasa; PBG: porfobilinogen; PBGD: porfobilinogen desaminasa; PHA: porfíria hepàtica aguda; PIA: porfíria intermitent aguda; PPIX: protoporfirina IX; PPOX: protoporfirinogen oxidasa; PV: porfíria variegata.

Glossari d'abreviacions

ALA: àcid aminolevulínic
ALAD: àcid aminolevulínic deshidratasa
ALAS: àcid aminolevulínic sintasa
ARNip: àcid ribonucleic petit d'interferència
ALT: alanina aminotransferasa
AST: aspartat aminotransferasa
CPH: coproporfíria hereditària
CPIII: coproporfirinogen III
CPOX: coproporfirinogen oxidasa
EA: esdeveniment advers
EAG: esdeveniment advers greu
FGe: filtrat glomerular estimat
Gn-RH: hormona alliberadora de gonadotropina
HMBS: porfobilinogen desaminasa
IH: insuficiència hepàtica
IR: insuficiència renal
LSN: límit superior de la normalitat
MRC: malaltia renal crònica
PAD: porfíria per dèficit d'ALA deshidratasa
PBG: porfobilinogen
PBGD: porfobilinogen desaminasa
PHA: porfíria hepàtica aguda
PIA: porfíria intermitent aguda
PPIX: protoporfirina IX
PPOX: protoporfirinogen oxidasa
PV: porfíria variegada
RA: reaccions adverses
SNC: sistema nerviós central
TAA: taxa anualitzada d'atacs

Bibliografia

1. Anderson, K.E. Porphyrins: An overview. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2020.
2. Wang B, Bissell DM. The acute porphyrias. En: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease [Internet]. 6a ed. Academic Press; 2020. p. 953-69. Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128139554000702>
3. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrins. Gastroenterology [Internet]. agost 2019;157(2):365-381.e4. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508519408834>
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Givlaari® (givosiran). EMEA/H/C/004775/0000: European Medicines Agency (EMA). 2020.
5. American Porphyria Foundation. Drug Safety Database Search. [Internet]. [citad 22 febrer 2021]. Disponible a: <https://porphyriafoundation.org/drugdatabase/drug-safety-database-search/>
6. Balwani M, Wang B, Anderson KE, Bloomer JR, Bissell DM, Bonkovsky HL, et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. Hepatology [Internet]. 2017;66(4):1314-22. Disponible a: <http://10.0.3.234/hep.29313>
7. Sood G.K, Anderson K.E. Acute intermittent porphyria: pathogenesis, clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2020.
8. Fitxa tècnica de Givlaari® (givosiran). Alnylam Netherlands B.V. Amsterdam (The Netherlands): The European Medicines Agency - EMA [Internet]. 2020. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_es.pdf
9. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [Internet]. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
10. European Medicines Agency - Find medicine - Givlaari [Internet]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/givlaari>
11. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos (BIFIMED). Nomenclátor de febrero 2021 [Internet]. Disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
12. European Commission. Public Health - Union Register of medicinal products. Givlaari® [Internet]. Disponible a: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1428.htm>
13. Center for Drug Evaluation and Research. Givlaari® (givosiran). 212194. U.S. Food and Drug Administration (FDA);2019 [Internet]. Disponible a: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
14. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med [Internet]. 2020;382(24):2289-301. Disponible a: <http://10.0.4.32/nejmoa1913147>

15. Protocol for: Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med* 2020;382:2289-301. DOI: 10.1056/NEJMoa1913147.
16. Supplement to: Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med* 2020;382:2289-301. DOI: 10.1056/NEJMoa1913147.
17. European Medicines Agency. Summary of the Risk Management Plan - Givlaari® (givosiran) [Internet]. 2020. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/givlaari-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
18. Herrero C, Badenas C, Aguilera P, To-Figueras J. Porfíria aguda intermitente: seguiment a largo término de 35 pacients. *Med Clin (Barc)* [Internet]. octubre 2015;145(8):332-7. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775314005739>
19. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart MF. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann Clin Biochem* [Internet]. maig 2013;50(3):217-23. Disponible a: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004563212474555>
20. Givosiran for treating acute hepatic porphyria (HST16). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); novembre 2021. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst16/resources/givosiran-for-treating-acute-hepatic-porphyrin-pdf-50216262207685>
21. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Givosiran (Givlaari®). SR0679-000. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); novembre 2021. Disponible a: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0679 Givlaari - CADTH Final Rec-pw.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0679%20Givlaari%20CADTH%20Final%20Rec-pw.pdf)
22. Givlaari (givosiran), Porphyries hépatiques aiguës. Première évaluation. CT18608. Haute Autorité de Santé (HAS); juny 2020.
23. IQWiG. G20-07: Givosiran for acute hepatic porphyria, ≥ 12 Years. Disponible a: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/546/#english>