

# Givosirán

## en porfiria hepática aguda

**Carlos Fernández Moriano**

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

### Resumen

**Fernández Moriano C.** Givosirán (Givlaari®) en porfiria hepática aguda. *Panorama Actual Med.* 2022; 46(452): 188-196

**Givosirán** es un ácido ribonucleico pequeño de interferencia (siRNA) bicatenario diseñado para ser captado selectivamente por el hígado a través del receptor de asialoglicoproteína. Una vez dentro de los hepatocitos, se une específicamente al ARNm precursor de la enzima ácido aminolevulínico sintasa tipo 1 (ALAS1) y causa su degradación catalítica por el proceso de interferencia del ARN. Ello resulta en una reducción –normalización– de los niveles de ARNm hepático para ALAS1, que finalmente se traduce en una menor síntesis proteica y disminución de los niveles plasmáticos y urinarios de ácido aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG), intermediarios neurotóxicos de la síntesis del hemo cuya acumulación en distintos tejidos constituye la base patológica de las porfirias. En base a ello, el medicamento, designado como huérfano, ha sido autorizado para el tratamiento de la porfiria hepática aguda (PHA) en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

En un único estudio pivotal de fase 3 (N= 94), doble ciego y controlado por placebo, el tratamiento con givosirán produjo una disminución, respecto a placebo, del 73-74% (3,2 vs. 12,5 eventos/año;  $p < 0,001$ ) en la tasa anualizada de crisis de porfiria en pacientes con PHA (particularmente probado en el subtipo de porfiria aguda intermitente), con efecto notable sobre cada uno de los componentes de dicha variable combinada. Además, el fármaco redujo en un 86-91% los niveles en orina de ALA y PBG y disminuyó en un 77% el uso de hemina, permitiendo que más de la mitad de los pacientes no requiriera ninguna infusión (54% vs. 23% con placebo); su mayor eficacia sobre la reducción de los niveles de dolor reportados por los pacientes y sobre la puntuación del com-

ponente físico del cuestionario validado SF-12 respaldan el beneficio clínico, que fue consistente en todos los subgrupos de pacientes evaluados y apreciable desde el primer mes de tratamiento. En cuanto a la seguridad, se puede considerar que el perfil de givosirán es aceptable, teniendo en cuenta el limitado tamaño de los datos disponibles. Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia en el grupo de givosirán fueron reacciones en el lugar de inyección (25% vs. 0%), náuseas (27% vs. 11%), fatiga (10% vs. 4%), enfermedad renal crónica y elevación de ALT (8% vs. 2%), pero la mayoría fueron de intensidad leve-moderada y autolimitados en duración. En pacientes con graves alteraciones hepáticas o renales previas no se dispone evidencia, por lo que es necesario analizar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y programar un seguimiento estrecho para detectar alteraciones hepáticas y renales.

Dado que más allá del manejo sintomático no existe ningún tratamiento autorizado para el tratamiento específico de los pacientes y que el uso *off label* de hemina por vía intravenosa tiene importantes inconvenientes, los resultados clínicos de givosirán muestran que aporta un beneficio clínico relevante y se postula como una opción de tratamiento preferente en pacientes con PHA a partir de 12 años de edad. Pese a las limitaciones de la evidencia se espera que su eficacia y seguridad sean extrapolables al conjunto de pacientes que recoge la indicación. En definitiva, se trata del segundo fármaco basado en ARN de interferencia que se comercializa en España (profundiza en una tecnología altamente prometedora frente a muy diversas enfermedades) e incorpora una innovación terapéutica sustancial.



La base genética de la PAI es la presencia de mutaciones de pérdida de función en el gen de la hidroximetilbilano sintasa (HMBS), cuya frecuencia es de aproximadamente 60 casos/100.000 habitantes (1/1.600-1.700); no obstante, la manifestación clínica de la enfermedad es mucho menos frecuente por el requerimiento adicional de la inducción del ARNm de la aminolevulinato sintasa 1 (ALAS<sub>1</sub>). Es esa inducción del ARNm de ALAS<sub>1</sub> y el resultante inicio de la ruta sintética del hemo la que conduce a la acumulación neurotóxica de ALA y PBG. La coproporfiria hereditaria está causada por mutaciones en la coproporfirinógeno oxidasa, la porfiria variegata por mutaciones en la protoporfirinógeno oxidasa, y la porfiria por DHAD por mutaciones en ALA-dehidratasa. La PHA afecta en su mayoría a mujeres (80%) y en España se calcula una prevalencia de 9,5 casos/millón de habitantes; esto es, habrá unos 385 pacientes afectados en nuestro país, cifra que ascendería a cerca de 5.000 pacientes en toda Europa.

Desde el punto de vista clínico, el debut de la enfermedad generalmente comienza después de la pubertad. Las crisis agudas a menudo se desencadenan por factores exógenos, tales como fármacos (barbitúricos, sulfonamidas e hidantoínas, mayoritariamente), estrés, hormonas, restricción calórica e infecciones; en mujeres, además, suelen ocurrir alrededor del ciclo menstrual, como consecuencia de los cambios hormonales. Sin embargo, muchos pacientes están sin diagnosticar durante años: por la inespecificidad de los síntomas (que no siempre se acompañan de anomalías en la exploración física o las pruebas de laboratorio), el tiempo medio para el diagnóstico ronda los 15 años.

Como se ha indicado, los pacientes con PHA pueden experimentar ataques o **crisis neuroviscerales** potencialmente mortales e incapacitantes: los pacientes

más graves (5-10%) sufren hasta  $\geq 4$  crisis anuales, habiéndose reportado en estudios retrospectivos de la historia natural de la patología una media de 9,5 eventos anuales. Dichas crisis típicamente duran de 5 a 7 días, aunque algunos pacientes experimentan una duración de varias semanas o incluso más, y tienen características similares en todos los subtipos de PHA. En el transcurso de las crisis, entre los síntomas más comunes sobresale el dolor abdominal intenso, de tipo neurovisceral, inespecífico y difuso (85-95% de los casos), que puede afectar también a la espalda y extremidades y suele acompañarse de fatiga o náuseas. Si no se instaura tratamiento temprano, la crisis progresa hacia una constelación de signos derivados de la afectación del sistema nervioso, como debilidad muscular, pérdida sensorial, cambios en el estado mental (incluyendo confusión), inestabilidad autonómica (hipertensión severa, taquicardia, etc.) y convulsiones (en hasta un 20%). El dolor es a menudo tan severo que la mayoría de los pacientes suele requerir hospitalización.

También hay un creciente reconocimiento de que los pacientes con PHA padecen comorbilidades crónicas altamente debilitantes. Se ha descrito que dos de cada tres pacientes sufren deterioro físico y síntomas continuos entre crisis, y en torno a la mitad de los pacientes más graves experimenta diariamente dolor neuropático<sup>4</sup>, fatiga, náuseas o ansiedad; las crisis recurrentes provocan también parálisis motora, confusión e hiponatremia. Con el tiempo, las complicaciones a largo plazo incluyen insuficiencia renal crónica (50%), depresión, ansiedad, hipertensión (50%), neuropatía irreversible que a veces conduce a tetraplejía, y enfermedad hepática. Los pacientes ven afectados negativamente su calidad de vida y funcionalidad física: por la imprevisibilidad y la gravedad de las manifestaciones, muchos pacientes con porfirias no pueden trabajar ni asistir a

la escuela, tienen menores capacidades sociales y mayores tasas de depresión.

Las opciones de **tratamiento** actualmente disponible para todos los subtipos de PHA son limitadas. Además de intentar la eliminación a futuro de cualquier factor desencadenante de una crisis<sup>5</sup>, tras el diagnóstico de un ataque de PHA se debe realizar –de forma urgente a nivel hospitalario– una repleción hidroelectrolítica y calórica (glucosa por vía intravenosa, generalmente), junto con la administración de opioides para el manejo del dolor, benzodiazepinas si se producen convulsiones, o antieméticos si fueran necesarios. El tratamiento con **hemina** (Normosang<sup>®</sup>, una formulación de hemo derivada de sangre humana) es la única terapia específicamente aprobada para el ataque agudo de PHA: busca evitar la progresión de la crisis a complicaciones neurológicas mediante la reducción del déficit del grupo hemo y la inhibición por retroalimentación de la actividad de la ALA-sintetasa, que reducirá la producción de porfirinas y precursores tóxicos del grupo hemo.

No obstante, no se dispone de ningún tratamiento aprobado para mejorar o prevenir las manifestaciones crónicas que experimentan muchos pacientes, ni tampoco para reducir el riesgo de ataques. A falta de alternativas, en ese contexto profiláctico se emplea *off label* la hemina en infusiones periódicas en pacientes con crisis muy frecuentes (5-10%), si bien ese tratamiento no está exento de riesgos: puede asociarse a complicaciones trombóticas, de sobrecarga de hierro e incluso a infecciones por el uso continuado del catéter que se requiere para su administración (para minimizar el riesgo de flebitis); su corta duración de acción (vida media de aproximadamente 11 h) limita su efectividad y predispone a una cierta actividad residual de las crisis cuando se emplea de forma preventiva.

5 En casos muy graves se recurre a la inducción farmacológica de la menopausia con fármacos del tipo de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GhRh), a fin de evitar el componente hormonal como desencadenante de las crisis.

4 El dolor crónico requiere la administración regular de opioides en muchos pacientes.

Incluso se ha planteado el trasplante hepático como opción en ciertos casos en que las crisis empeoran o amenazan la vida de los pacientes a pesar de la administración de hemina, o en quienes no tienen ya disponible un acceso

venoso adecuado para su infusión (EMA, 2020).

Se entiende, por tanto, que se considere una necesidad médica no cubierta, y que 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.

## Acción y mecanismo

**Givosirán** es un **ácido ribonucleico pequeño de interferencia** (ARNip o siRNA, por sus siglas en inglés) bicatenario, que se une específicamente al ARNm precursor de la enzima ácido aminolevulínico sintasa tipo 1 (ALAS1) en hepatocitos y causa su degradación por el proceso de interferencia del ARN. Ello resulta en una reducción –normalización– de los niveles de ARNm hepático para ALAS1, que finalmente se traduce en una menor síntesis proteica y la disminución de los niveles plasmáticos –y urinarios– de los intermediarios neurotóxicos ácido aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG). En base a ello, el medicamento ha sido designado como huérfano, siendo autorizado para el tratamiento de la porfiria hepática aguda (PHA) en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

Givosirán ha sido específicamente diseñado para ser captado selectivamente por el hígado a través del receptor de asialoglicoproteína, cuya expresión primaria es mayoritaria en la superficie de los hepatocitos (0,5–1 millón de receptores por célula); estos receptores se unen a glicoproteínas con un residuo terminal de galactosa N-acetilgalactosamina, como el expresado en el fármaco. Así, su unión al receptor desencadenará un proceso de endocitosis mediada por receptor que permitirá la liberación intracitoplasmática del fármaco en el hepatocito. Una vez allí, givosirán utiliza el proceso fisiológico de la *interferencia del ARN* para unirse específicamente y silenciar el ARNm de ALAS1 en el hígado: lo consigue mediante su incorporación al complejo celular de escisión de enzimas multiproteicas conocido como *complejo de silenciamiento inducido por ARN*, seguido de la separación de las ca-

denas del ARNip y la unión de la hebra antisentido a la secuencia complementaria del ARNm de ALAS1. Esto resulta en una escisión específica y eficiente de dicho ARNm, lo cual previene la síntesis de la correspondiente proteína ALAS1.

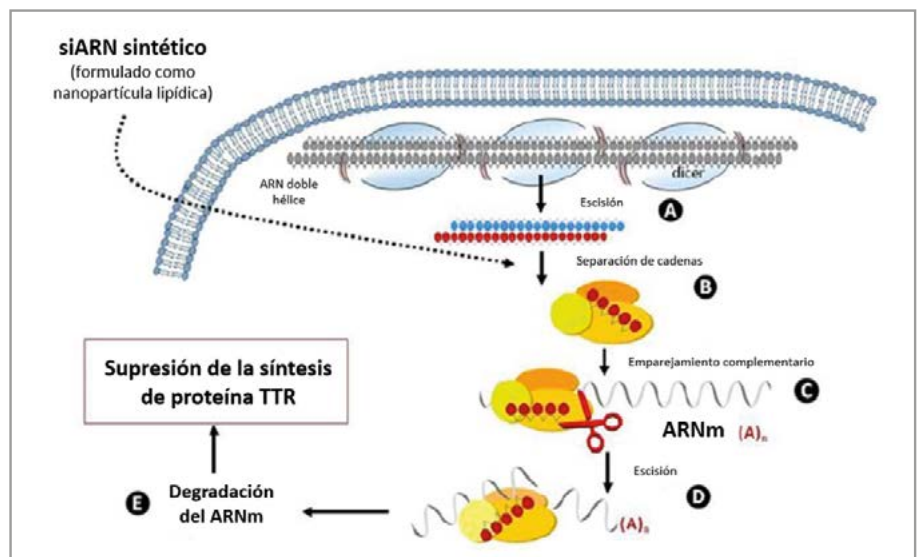
Se espera que el descenso mediado por givosirán de los niveles del ARNm de ALAS1 y el consecuente descenso sostenido de la acumulación de los intermediarios tóxicos del hemo –ALA y PBG– prevengan o al menos reduzcan la incidencia de crisis neuroviscerales graves, así como el mantenimiento de los síntomas en los pacientes con PHA.

Los niveles sanguíneos de dichas proteínas se suelen correlacionar con sus valores en orina. En el estudio clínico controlado por placebo, con el trata-

miento con givosirán (2,5 mg/kg/mes) se han visto medianas de reducción, respecto a los valores de referencia de ALA y PBG en orina del 84% y el 75%, respectivamente, desde las dos semanas posteriores a la primera dosis; las disminuciones máximas se vieron en torno al tercer mes de tratamiento (94% y 95%, respectivamente), y se mantuvieron con dosis repetidas (EMA, 2020; AEMPS, 2021a).

Givosirán es el segundo ARN de interferencia autorizado para su uso en humanos, después de patisirán. Ambos tienen mecanismos de acción similares, pero dianas terapéuticas diferentes. La ilustración del mecanismo de acción de patisirán puede ayudar a comprender el de givosirán (**Figura 2**).

**Figura 2.** Mecanismo de acción de patisirán, basado en la interferencia con el ARN. Adaptado del EPAR de Onpattro® (EMA, 2018). Una vez en el interior celular, el ARN de doble hélice que conforma el patisirán se desenrolla y la cadena antisentido se une específicamente a una secuencia conservada genéticamente en la región 3' no traducida del ARNm de la proteína TTR (transtiretina); puede unirse tanto al ARNm *wild-type* o salvaje como al ARNm mutante, con independencia de la mutación patogénica específica. La endonucleasa argonauta-2, dentro del complejo enzimático del siARN con RISC (complejo de silenciamiento inducido por el ARN de interferencia), degrada catalíticamente el ARNm de TTR, dando como resultado una reducción de la síntesis de proteína.





## Aspectos moleculares

Givosirán es una molécula de ARN pequeño de interferencia formada por una doble hélice que contiene una combinación de nucleótidos químicamente modificados (2'F- y 2'O-metil-nucleótidos) y conjugados a un ligando de N-acetilgalactosamía, que facilita su entrada selectiva en hígado.

Las dos cadenas que forman la molécula se denominan A-122230 (la cadena sentido 5'→3') y A-122227 (la antisentido). El nombre químico abreviado de la primera es 5'-C<sub>me</sub>-ps-A<sub>me</sub>-ps-G<sub>me</sub>-A<sub>me</sub>-A<sub>me</sub>-Gf-A<sub>me</sub>-Gf-U<sub>me</sub>-Gf-U<sub>me</sub>-Cf-U<sub>me</sub>-Cf-A<sub>me</sub>-U<sub>me</sub>-C<sub>me</sub>-U<sub>me</sub>-U<sub>me</sub>-A<sub>me</sub>-L96-3', la cual está emparejada con la cadena

antisentido 5'-U-ps-Af-ps-Af-Gf-A<sub>me</sub>-Uf-G<sub>me</sub>-Af-G<sub>me</sub>-Af-C<sub>me</sub>-Af-C<sub>me</sub>-Uf-C<sub>me</sub>-Uf-U<sub>me</sub>-Uf-C<sub>me</sub>-Uf-G<sub>me</sub>-ps-G<sub>me</sub>-ps-U<sub>me</sub>-3'; siendo Af= 2'-fluoroadenosina, A<sub>me</sub>= 2'-O-metiladenosina, Cf= 2'-fluorocitidina, C<sub>me</sub>= 2'-O-metilcitidina, Gf= 2'-fluoroguanosina, G<sub>me</sub>= 2'-O-metilguanosina, Uf= 2'-fluorouridina y U<sub>me</sub>= 2'-O-metiluridina. Los enlaces que se establecen entre todas las subunidades son de tipo 3'5'-fosfodiéster, excepto los representados con "ps", que son enlaces de 3'5'-fosforotioato; hay 2 de estos últimos en la cadena sentido y 4 en la antisentido, que determinan 4 y 16 diastereoisómeros, respectivamente. Todos los grupos fosfodiéster están

cargados negativamente, y se asocian a la presencia de sodio como contraión.

En definitiva, la fórmula molecular de givosirán, en forma de sal sódica, es C<sub>524</sub>H<sub>694</sub>F<sub>16</sub>N<sub>173</sub>Na<sub>43</sub>O<sub>316</sub>P<sub>43</sub>S<sub>6</sub>, siendo su peso molecular de 17.245 Da. El fármaco se presenta como un polvo de color blanco a amarillo pálido, higroscópico y ampliamente soluble en agua. Todos los dominios de pentosa en los nucleótidos se encuentran en la forma natural de D-ribosa, y dado que estos predominan en la conformación del carbono terminal en 3', la molécula de ARN adopta la clásica forma "A", no siendo relevante la existencia de polimorfismos.

## Eficacia y seguridad clínicas

Los datos de eficacia y seguridad clínicas de givosirán conducentes a su autorización por vía subcutánea proceden de un único ensayo pivotal aleatorizado de fase 3 (estudio **ENVISION**), multicéntrico y multinacional (36 centros en 18 países), de grupos paralelos, doblemente ciego y controlado con placebo, de 6 meses de duración. Incluyó un total de 94 pacientes de más de 12 años con diagnóstico confirmado<sup>6</sup> de porfiria hepática aguda (89 con porfiria intermitente aguda, 2 con porfiria variegata, 1 con coproporfiria hereditaria y 2 sin mutación identificada en un gen relacionada con la porfiria), que fueron asignados al azar (1:1) a recibir una inyección mensual subcutánea de givosirán 2,5 mg/kg (N= 46, incluyendo un paciente con PV y otro con CPH) o placebo equivalente (N= 43), estratificados según la gravedad de su enfermedad (frecuencia de crisis y uso profiláctico de hemina).

Para su inclusión, los pacientes debían de haber presentado al menos 2 crisis graves en los últimos 6 meses y no podían haber recibido tratamiento periódico con hemina durante el ensayo (solo se permitió su uso para tratar las crisis agudas, junto con analgésicos). Además, se excluyeron aquellos con enfermedad hepática moderada/grave<sup>7</sup>, insuficiencia renal grave, candidatos o trasplantados de hígado, embarazadas o pacientes con tumores malignos o infecciones graves como VIH, hepatitis C y B, entre otros criterios. Las características demográficas y clínicas de los pacientes estuvieron bien balanceadas entre grupos: la mediana de edad fue de 37,5 años (rango 19-65), el 89% eran mujeres y el 78% de raza blanca, con una media de 68 kg de peso (IMC de 25 kg/m<sup>2</sup>); la mediana de crisis fue de 8 eventos anuales al inicio, el 40% usaba hemina profiláctica de forma previa y el 29% hacía un uso crónico de opioides.

La variable principal de eficacia en los pacientes con PIA –grupo mayoritario– fue la tasa anualizada de crisis (TAC) de porfiria durante el periodo de estudio, que valoró todas las crisis que requirieron hospitalización, visita a urgencias o uso intravenoso de hemina a nivel ambulatorio; esta medida combinada se consideró como variable secundaria en la población general de pacientes con PHA. Otras variables secundarias fueron los niveles de ALA y PBG en orina, el n° de días anuales de uso de hemina y los resultados reportados por el paciente (como la puntuación del componente físico de la encuesta de salud validada SF-12, que mide el dolor, la fatiga y las náuseas).

Todos los pacientes completaron el periodo de tratamiento. Los resultados principales del ensayo, mostrados en la **Tabla 1** (Balwani et al., 2020), ponen de manifiesto una reducción del 74% en la tasa anualizada de crisis de

6 La confirmación del diagnóstico se realizó por la presencia de parámetros clínicos compatibles y al menos un valor documentado de niveles de ALA o PBG en orina o plasma 4 veces superior al normal, además de evidencia genética de mutación en genes relacionados con PHA.

7 La potencial toxicidad hepática de givosirán es un efecto de clase inherente al tipo de molécula (ARNip), y motivó que no se incluyeran pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave en el ensayo pivotal.

porfiria a favor de givosirán en los pacientes con PIA, con mejoras en cada uno de los componentes de la variable; se vieron resultados similares en el global de pacientes con PHA, con una disminución del 73%. Givosirán redujo

las crisis de porfiria en comparación con placebo en pacientes con PHA en todos los subgrupos analizados, con independencia de factores como edad, sexo, raza, región, IMC, uso previo de profilaxis con hemina, tasa histórica

de crisis, uso crónico intercrisis de opioides y presencia de síntomas crónicos en ausencia de crisis. En todo caso, estos resultados deben valorarse con precaución por el reducido número de pacientes de cada subgrupo.

**Tabla 1.** Resultados de eficacia de givosirán en pacientes con porfiria intermitente aguda en la fase doble ciego (6 meses) del estudio ENVISION.

Brazo de tratamiento	Placebo (N= 43)	Givosirán (N = 46)
<b>Tasa anualizada de crisis de porfiria</b> (variable primaria combinada)		
- Media (IC <sub>95%</sub> )	<b>12,5</b> (9,4-16,8)	<b>3,2</b> (2,3-4,6)
- Mediana (Q1-Q3)	10,7 (2,2-26,1)	1,0 (0,0-6,2)
- Relación de incidencia (IC <sub>95%</sub> ) (givosirán vs. placebo)	0,26 (0,16-0,41); p< 0,0001	
- Cantidad de pacientes con 0 crisis – N (%)	7 (16,3%)	23 (50,0%)
<b>Variables secundarias</b>		
<b>Nº de días al año de uso de hemina</b>		
- Media (IC <sub>95%</sub> )	<b>29,7</b> (18,4-47,9)	<b>6,8</b> (4,2-10,9)
- Relación de incidencia (IC <sub>95%</sub> ) (givosirán vs. placebo)	0,23 (0,11-0,45); p< 0,0001	
- Proporción de pacientes que no necesitaron ninguna infusión de hemina	54%	23%
<b>Puntuación diaria de peor dolor<sup>#</sup></b>		
- Mediana (Q1-Q3)	<b>3,3</b> (1,9-5,6)	<b>2,2</b> (1,2-4,5)
- Mediana de diferencia de tratamiento (IC <sub>95%</sub> )	-10,1 (-22,8 a 0,9); p< 0,05	
<b>Puntuación del componente físico de SF-12<sup>*</sup></b>		
- Valor de referencia o basal – media (desviación estándar)	<b>38,4</b> (9,4)	<b>39,4</b> (9,6)
- Cambio en el mes 6 – media (IC <sub>95%</sub> )	1,4 (-1,0-3,9)	5,4 (3,0-7,7)
- Diferencia entre grupos (IC <sub>95%</sub> ) (givosirán vs. placebo)	3,9 (0,6-7,3); p< 0,05	

<sup>#</sup> Los pacientes proporcionaron una autoevaluación diaria de su peor dolor a partir de una escala de valoración numérica de 0 a 10 puntos: una puntuación más baja indica menos síntomas.

<sup>\*</sup> Una puntuación más alta indica una mejora de la calidad de vida en relación con la salud. El valor de p es solo nominal. Además de una mejora con respecto al valor de referencia en la puntuación de SF-12, al mes 6 se observó un efecto uniformemente positivo de givosirán frente a placebo en los campos del dolor corporal, el rol físico y el funcionamiento social, pero no en los campos de salud general, funcionamiento físico, rol emocional, vitalidad y salud mental.

Adicionalmente, los investigadores reportaron una reducción –respecto al estado basal– del 86% en los niveles urinarios de ALA (p< 0,0001) y del 91% en los niveles de PGB (p< 0,00001) a favor de givosirán; los niveles de los pacientes en el grupo placebo, de hecho, permanecieron relativamente estables durante los 6 meses de tratamiento. En una evaluación del cambio global según la impresión de los pacientes, una mayor proporción de aquellos tratados con givosirán (61%) calificó su estado general como “mucho mejor” o “bastante mejor” desde el inicio del estudio, en comparación con los que recibieron placebo (20%).

De modo interesante, se realizó un estudio de extensión posterior abierto y no aleatorizado, en el que todos

los pacientes se trataron con una dosis mensual de givosirán subcutáneo durante 29 meses; el 95% de los pacientes finalizó dicho periodo. Los escasos datos preliminares divulgados apuntan a que la proporción de pacientes con 0 crisis aumentó hasta el 61,7% en los primeros 6 meses de la ampliación. La tasa anualizada de crisis se mantuvo baja en los pacientes que continuaron con el fármaco y se redujo notablemente en los que cruzaron desde placebo (en un 76-88% a los 12 meses según comparaciones intra-pacientes). Al mes 12, los niveles de ALA y PGB se habían reducido en un 84% y un 78% respecto al estado basal, respectivamente.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, los datos proceden fundamental-

mente del estudio pivotal, en el que la mediana del número de dosis de givosirán fue 6,5 y la del tiempo de exposición, de 5,6 meses. El 90% de los pacientes tratados con el fármaco reportó algún evento adverso (vs. 80% con placebo), pero solo se relacionaron con el tratamiento en el 46% (vs. 26%). La mayoría de ellos fueron leves-moderados en severidad, reduciéndose la tasa de eventos adversos graves hasta el 21% de los pacientes reportó algún (vs. 9% con placebo), de los cuales solo el 6% se relacionaron con givosirán (vs. 0%). Así, la tasa de interrupción o retirada fue de solo el 4% (vs. 0%) y no se registró ninguna muerte.

Los eventos adversos notificados con más frecuencia en el brazo experi-

mental fueron: reacción en el lugar de inyección –dolor, eritema y prurito– (25% vs. 0%, por lo general transitorias y autolimitadas sin tratamiento), náuseas (27% vs. 11%), enfermedad renal crónica (10% vs. 0%), tasa de filtrado glomerular disminuida (6% vs. 0%), erupción cutánea (6% vs. 0%), elevación de alanina-aminotransferasa –ALT– (8% vs. 2%) y fatiga/cansancio (10% vs. 4%). La práctica totalidad de ellos se resolvió a lo largo del estudio, excepto la fatiga y la

afectación renal. Los eventos adversos graves fueron casos concretos y aislados; por ejemplo, dos pacientes con empeoramiento de la enfermedad renal crónica, uno con infección de catéter venoso central, un caso de gastroenteritis o un caso de alteración de la función hepática<sup>8</sup>. El PRAC de la EMA ha advertido también de una posible asociación causal entre givosirán y el desarrollo de pancreatitis, relacionada con un evento fatal en un ensayo previo de fase I. En los

estudios clínicos se puso de manifiesto una baja tasa de desarrollo de anticuerpos antifármaco (< 1%), cuyos títulos fueron bajos y transitorios, sin evidencia de alteración de parámetros de eficacia o seguridad (EMA, 2020). Faltan aún datos de seguridad a largo plazo y estudios poscomercialización que permitan esclarecer el beneficio-riesgo en poblaciones no incluidas en el ensayo pivotal, como aquellos con patología hepática o insuficiencia renal terminal.

## Aspectos innovadores

Givosirán es un **ácido ribonucleico pequeño de interferencia** (siRNA) bicatenario diseñado para ser captado selectivamente por el hígado a través del receptor de asialoglicoproteína. Una vez dentro de los hepatocitos, se une específicamente al ARNm precursor de la ácido aminolevulínico sintasa tipo 1 (ALAS1) y causa su degradación catalítica por el proceso de *interferencia del ARN*. Ello resulta en una reducción –normalización– de los niveles de ARNm hepático para ALAS1, que finalmente se traduce en una menor síntesis proteica y disminución de los niveles plasmáticos y urinarios de ácido aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG), intermediarios neurotóxicos de la síntesis del hemo cuya acumulación en distintos tejidos constituye la base patológica de las porfirias. En base a ello, el **medicamento**, designado como **huérfano**, ha sido autorizado para el tratamiento de la porfiria hepática aguda (PHA) en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

Su aprobación se sustentó en los resultados de seguridad y eficacia derivados de un único ensayo aleatorizado de fase 3 (N= 89, 95% con porfiria intermitente aguda), cuyo diseño –multicéntrico, grupos paralelos, controlado

por placebo y doble ciego– y análisis han sido considerados adecuados por la EMA, si bien la población incluida o el seguimiento realizado –6 meses– puedan parecer limitados (aceptable en una enfermedad rara). El uso de una variable primaria compuesta –con limitaciones inherentes relativas al posible mayor peso de uno de los componentes en el resultado final– parece justificado porque las crisis de porfiria suelen ser graves y requerir hospitalización o visita a urgencias, además del uso de hemina intravenosa.

En el estudio pivotal, el tratamiento con givosirán se reveló significativamente más eficaz que placebo en pacientes con PIA en términos de la variable combinada de tasa anualizada de crisis agudas de porfiria, favoreciendo una reducción del 74% de la incidencia (3,2 vs. 12,5 eventos/año;  $p < 0,001$ ); esa reducción fue del 73% en los pacientes con cualquier subtipo de PHA. El fármaco indujo reducciones notables en cada uno de los componentes de la variable principal (mayor en la tasa de crisis que requirieron visita a urgencias), apreciables desde el primer mes y mantenidas durante el tratamiento; esa mejoría fue consistente en todos los subgrupos de pacientes evaluados, no viéndose modificada por factores

como edad, sexo o estado clínico previo. El nuevo tratamiento consiguió disminuir en un 77% el uso de hemina en los pacientes con PAI en comparación con el uso de placebo (razón de tasas: 0,23;  $p < 0,001$ ), permitiendo que más de la mitad no requiriera ninguna infusión (54% vs. 23% con placebo). Asimismo, el fármaco redujo drásticamente (86–90%) los niveles de ALA y PBG en orina frente a placebo, todo lo cual se vio respaldado por su mayor eficacia sobre la reducción de los niveles de dolor reportados por los pacientes durante y entre ataques, y sobre la puntuación del componente físico del cuestionario validado SF-12.

Actualmente está en marcha una fase de extensión abierta de dicho estudio en que todos los pacientes recibirán tratamiento con una dosis mensual hasta los 29 meses, que revelará proporcionará información a largo plazo muy relevante para definir en mayor detalle el perfil beneficio-riesgo. Los resultados preliminares apuntan a que la eficacia del fármaco sobre los parámetros evaluados se mantiene, e incluso aumenta, hasta periodos de al menos 12 meses.

Si se considera la naturaleza de la patología, el perfil toxicológico del

8 La determinación de la relevancia de los eventos adversos hepáticos y renales es compleja, ya que se trata de alteraciones también derivadas de la propia fisiopatología de la porfiria hepática aguda.

fármaco parece adecuadamente definido a pesar de las limitaciones del estudio pivotal (por ejemplo, la exclusión de pacientes con patología hepática o insuficiencia renal grave) y es relativamente benigno en los distintos subgrupos de pacientes. La tasa de eventos adversos relacionados con el tratamiento es superior a placebo (46% vs. 26%), pero solo el 6% fueron graves (vs. 0%). Por su frecuencia destacan las reacciones en el lugar de inyección (25% vs. 0%), náuseas (27% vs. 11%), fatiga (10% vs. 4%), enfermedad renal crónica y elevación de ALT (8% vs. 2%). La gran mayoría fueron leves-moderados y desaparecieron en el periodo de seguimiento. No obstante, y pesar de que estos datos deben ampliarse en estudios poscomercialización, se acepta que conviene una valoración individualizada del beneficio-riesgo así como evaluar la función hepática antes del tratamiento, monitorizando después posibles alteraciones hepáticas o renales que

pudieran motivar interrupciones o ajustes posológicos.

Para contextualizar, es preciso recordar que las opciones terapéuticas actuales en PHA buscan el control de los síntomas (sobre todo el dolor), la interrupción de los medicamentos desencadenantes, así como la administración de análogos de gonadotropina y de glucosa oral e intravenosa. Pero no existe ningún tratamiento autorizado para el manejo específico de los pacientes, lo cual valida el uso de placebo como control, no disponiéndose de otras comparaciones directas o indirectas de givosirán. Además, el uso fuera de ficha técnica de hemina por vía intravenosa implica una carga para los pacientes con alto riesgo de morbilidad, con riesgo de sobrecargas de hierro o infecciones debido al uso del catéter.

Por tanto, a la vista de la necesidad médica no cubierta, si se valoran los

resultados clínicos de givosirán se deduce que aporta un beneficio clínico relevante y se postula como una opción de tratamiento preferente<sup>9</sup> en pacientes con PHA a partir de 12 años de edad (AEMPS, 2021b). A pesar de que la mayoría de los pacientes estudiados tenían PAI (datos muy limitados en otros subtipos) y no se incluyó ningún paciente menor de 19 años, se espera que su eficacia y seguridad sean extrapolables al conjunto de pacientes que recoge la indicación, teniendo en cuenta las propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas de givosirán y la fisiopatología común de las porfirias hepáticas. En definitiva, se trata del segundo fármaco basado en ARNm de interferencia que se comercializa en España (después de patisirán en amiloidosis por transtiretina), profundizando en una tecnología altamente prometedora frente a muy diversas enfermedades, y cubre una laguna terapéutica: incorpora una innovación terapéutica sustancial.

9 Ha sido financiado por el Ministerio de sanidad en el siguiente supuesto: *tratamiento de la porfiria hepática aguda intermitente, en pacientes adultos que cumplan dos criterios siguientes:  $\geq 2$  crisis en los últimos 6 meses y niveles de ALA o PBG en orina  $\geq 4$  veces el límite superior del rango normal y síntomas crónicos; en pacientes con uso crónico de hemina, se debe cumplir la segunda condición y/o un historial de  $\geq 4$  crisis al año.*



# Valoración

## Givosirán

▼ **Givlaari®** (*Alnylam Netherlands*)

**Grupo Terapéutico (ATC):** A16AX16. Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo. Productos varios para el tracto alimentario y el metabolismo.

**Indicaciones autorizadas:** Tratamiento de la porfiria hepática aguda en adultos y adolescentes a partir de 12 años..

### INNOVACIÓN IMPORTANTE (\*\*\*)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

## Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Patisirán	Onpattro	Alnylam Netherlands	2020

## Bibliografía

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

Ficha técnica Givlaari® (givosirán). 2021a. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201428001/FT\\_1201428001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201428001/FT_1201428001.pdf).

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

Informe de posicionamiento terapéutico de givosirán (Givlaari®) en porfiria hepática aguda (PHA). IPT 44/2021. 2021b. V1. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT\\_44-2021-givosiran.pdf?x58194](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_44-2021-givosiran.pdf?x58194).

**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*. 2020; 382(24): 2289-2301. DOI: 10.1056/NEJMoa1913147.

**European Medicines Agency (EMA).** Givlaari® - European Public Assessment Report (EPAR). 2020. EMA/CHMP/70703/2020 Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**European Medicines Agency (EMA).** Onpattro®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMA/554262/2018. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**European Medicines Agency (EMA).** Onpattro®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMA/554262/2018. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**Gómez González del Tánago P, Navarro Vidal B, Panadero del Olmo**

**M, Panadero Carlavilla FJ.** Porfirias. *Panorama Actual Med*. 2013; 37(364): 497-502.

# Jornada de Innovación Terapéutica y su aportación a la salud

26 Mayo 2022

El Beatriz Madrid Auditorio  
José Ortega y Gasset, 29. Madrid

#JIT2022

## Programa Preliminar\*



**09:30 a 10:00 h. Inauguración**

**Jesús Aguilar Santamaría**

Presidente del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos.

**M<sup>a</sup> Jesús Lamas Díaz**

Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.



**10:00 a 11:30 h.**

**Moderador: Jorge Vázquez Valcuende**

Vocal Nacional de Farmacéuticos de Industria del Consejo General de Colegios Farmacéuticos.

### **Novedades y expectativas en terapia antiinfecciosa**

**Rafael Cantón Moreno**

Jefe de Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid y Presidente de la Sociedad Española de Microbiología.

### **Nuevos horizontes en terapia cardiovascular**

**Luis Rodríguez Padial**

Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Toledo y Presidente de la Sociedad Española de Cardiología.

### **Consideraciones sobre la innovación incremental y el reposicionamiento de medicamentos**

**Emili Esteve Sala**

Director del Departamento Técnico de Farmaindustria.



**12:00 a 13:00 h.**

**Moderador: Ana Herranz Alonso**

Vocal Nacional de Farmacia Hospitalaria del Consejo General de Colegios Farmacéuticos.

### **Farmacovigilancia y la vida real de los medicamentos**

*Representante AEMPS.*

*Ponente pendiente de confirmación.*

### **Nuevas reacciones paradójicas a los medicamentos biológicos**

**Ofelia Baniandrés Rodríguez**

Dermatóloga. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.



**13:00 h. Conferencia Clausura**

**Medicamentos que salvan vidas.**

**Experiencias en Covid-19.**

**Francisco Zaragoza García**

Vocal Nacional de Docencia e Investigación del Consejo General de Colegios Farmacéuticos.  
Catedrático de Farmacología. Universidad de Alcalá.

**30€**  
IVA incluido

Inscríbete en:

**[www.farmaceuticos.com](http://www.farmaceuticos.com)**

Vocalía Nacional de  
Investigación y Docencia

Vocalía Nacional de  
Farmacia Hospitalaria

Vocalía Nacional de  
Industria



**Farmacéuticos**

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

\*Ponentes pendientes de confirmar