

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 305 cod (A16AX16): DCI GIVOSIRAN

Porfirie Hepatică Acută (PHA) este o boală rară, care poate să apară în cadrul aceleiași familii. Cauza este deficiența unor enzime specifice cu funcție în biosinteza hemului, având ca rezultat o acumulare anormală de precursori porfirinici - acidul aminolevulinic (AAL) și porfobilinogenul (PBG), acumulare responsabilă de manifestările clinice și modificările histologice.

O cantitate prea mare de AAL și PBG poate leza nervii și poate provoca crize grave de durere, greață, slăbiciune musculară și modificări ale funcției mintale. Unele persoane cu porfirie hepatică acută pot avea, de asemenea, între crize, simptome precum dureri și greață. Complicațiile pe termen lung care pot fi observate la persoanele cu porfirie hepatică acută includ tensiune arterială mare, boli renale cronice și boli hepatice.

Când intervin factori suplimentari, precum creșterea necesarului de hem sau scăderea suplimentară a activității enzimatică, apar manifestările clinice, fie sub forma de atacuri acute neuroviscerale, fie ca leziuni tegumentare sau ambele. Hem-ul este o componentă esențială a proteinelor care conțin fier numite hemoproteine, inclusiv hemoglobina.

Exista 4 tipuri de Porfirie Hepatică Acută (PHA) care necesita confirmare genetica:

- **Porfirie Acută Intermitentă (PAI)**
- **Coproporfirie Ereditară (CPE)**
- **Porfirie Variegata (PV)**
- **Deficiența de AAL-D (Acid δ- AminoLevulinic Dehidrază)**

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost –volum)

GIVOSIRAN este indicat pentru tratamentul **porfiriei hepatice acute (PHA)** la **adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste**.

II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament cu Givosiran

II.1. Criterii de includere în tratament

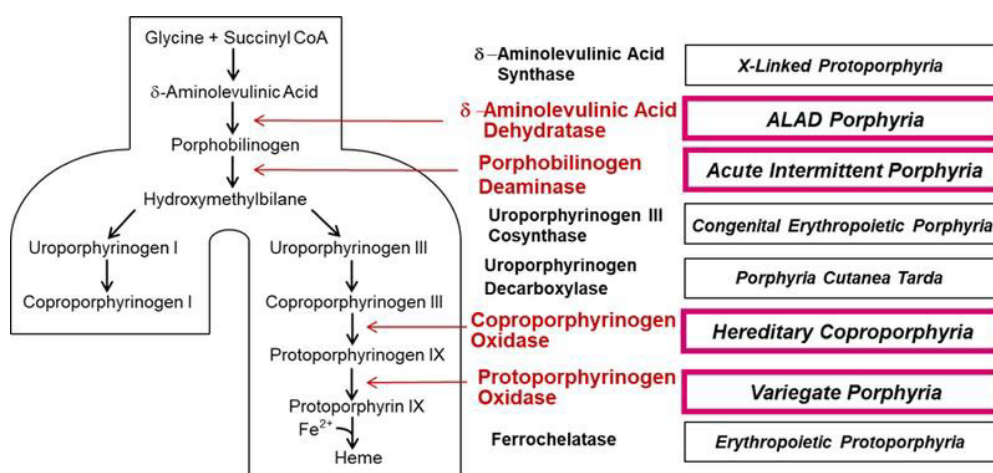
Pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu diagnostic genetic confirmat de Porfirie hepatică acută.

Porfirie acută intermitentă (PAI), cea mai frecventă porfirie acută, rezultă din mutația celei de-a treia enzime din calea de biosinteza a hemului, cunoscută sub numele de **porfobilinogen deaminază (PBGD)** sau **hidroximetilbilan sintază (HMBS)**.

Coproporfirie ereditară (CPE) și Porfirie variegata (PV) rezultă din mutația enzimei a șasea și a șaptea din cale [coproporfirinogen oxidazei (CPOX) și respectiv

protoporfirinogen oxidazei (PPOX)]. Substraturile acestor enzime se acumulează în ficat în CPE și PV- se crede că inhibă PBGD, crescând astfel AAL și PBG și provocând simptome neurologice. Acești porfirinogeni (adică porfirinogeni reduși) se oxidează și la porfirinele corespunzătoare, care sunt fotosensibilizante și pot provoca leziuni cutanate cu vezicule. Creșterile AAL și PBG pot fi mai puțin proeminente în CPE și PV decât în PAI. Cu toate acestea, atacurile CPE și PV pot fi severe și pot pune viața în pericol.

Porfirie prin deficiența de AAL dehidrază (acid δ - aminolevulinic dehidrază) se datorează mutației AALD, a doua enzimă din cale și este foarte rară. Analizele de laborator biochimice arată creșteri marcate ale AAL urinară și ale coproporfirinei III și ale protoporfirinei eritrocitare libere.



Tablou clinic

Clinic, porfiriile se divid în două mari categorii: **porfiriile acute, cu simptome neuropsihiatrice și porfiriile cutanate**, care au ca trăsătură specifică fotosensibilitatea.

Porfirie acută intermitentă, porfirie variegată și coproporfirie ereditară se manifestă clinic prin atacuri acute neuroviscerale. Crizele acute de porfirie se produc pe fondul existenței unui deficit enzimatic care este amplificat de acțiunea unor factori dobânziți (de exemplu: estrogeni, cure de slăbire, consum de alcool și anumite medicamente) și se datorează afectării sistemului nervos central, periferic sau vegetativ. Se caracterizează prin dureri abdominale asociate cu greață, vărsături și constipație, rareori diaree. De asemenea, pot fi prezente hipertensiunea arterială, tahicardia, hiponatremia (consecința pierderilor de sodiu sau a afectării hipotalamice – SIADH), mialgii, convulsii (fie prin dezechilibru electrolitic, fie prin afectare nervoasă), neuropatie motorie progresivă care poate mima sindromul Guillain-Barré și poate necesita suport ventilator. Simptome psihiatrice, precum depresia, insomnia, agitația, confuzia ori halucinațiile, se asociază adesea tabloului clinic, însă sunt reversibile odată cu ameliorarea stării generale.

Două dintre porfiriile acute prezintă și fotosensibilitate: coproporfiria ereditară și porfiria variegata: aceasta este cauzată de fotoactivarea porfirinelor care duce la producerea unor specii reactive de oxigen ce lezează celulele dermului.

II.2. Criterii de excludere

Lipsa confirmării diagnosticului pentru cele 4 tipuri de Porfirie Hepatică Acută (PHA).

III. Tratament

Givosiran este un acid ribonucleic interferent scurt (ARN-is), dublu-catenar;

Givosiran determină printr-un proces natural de interferență, degradarea acidului ribonucleic mesager (ARNm) responsabil de sinteza în hepatocite a enzimei AALS1 (acid aminolevulinic sintazei 1).

Rezultă astfel o reducere aproape de normal pentru AALS1 indus hepatic.

Acest lucru duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale acid aminolevulinic (AAL) și porfobilinogen (PBG), factorii cauzali-cheie ai crizelor și ai altor manifestări cronice ale PHA.

În ceea ce privește tratamentul, trebuie subliniată importanța profilaxiei crizei de porfirie la persoanele cunoscute cu această afecțiune.

Doze

Doza recomandată de GIVOSIRAN este de 2,5 mg/kg o dată pe lună, administrată prin injecție subcutanată. Doza se bazează pe greutatea corporală efectivă.

Doza administrată pacientului (în mg) și volumul (în ml) trebuie calculate după cum urmează:

- Greutatea corporală a pacientului (kg) $\times$ doza (2,5 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de medicament care trebuie administrată.
- Cantitatea totală (mg) împărțită la concentrația flaconului (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.
- În studiul controlat cu placebo la pacienți cu PHA tratați cu givosiran 2,5 mg/kg o dată pe lună (ENVISION), au fost observate reduceri mediane de la valoarea inițială a AAL și PBG urinare de 83,7% și, respectiv, 75,1%, la 14 zile după administrarea primei doze. Reducerile maxime ale valorilor AAL și PBG au fost obținute în jurul lunii 3, cu reduceri mediane de la valoarea inițială de 93,8% pentru AAL și de 94,5% pentru PBG și aceste valori au fost menținute prin administrare repetată o dată pe lună.
- **Datele observate și modelarea au demonstrat că schema terapeutică cu administrarea o dată pe lună a dozei de givosiran 2,5 mg/kg a cauzat o reducere mai mare și o fluctuație mai mică a valorilor AAL, comparativ cu utilizarea de doze mai mici de 2,5 mg/kg sau cu schema terapeutică cu administrare o dată la 3 luni.**
- Concentrațiile plasmatice ale givosiranului nu reflectă extinderea sau durata activității farmacodinamice. Întrucât givosiranul are ca țintă terapeutică ficatul, concentrațiile plasmatice scad rapid datorită absorbției la nivel hepatic. **În ficat, givosiranul prezintă o**

perioadă de înjumătățire prelungită, care duce la o durată mai lungă a efectului farmacodinamic, efect ce se menține în cazul utilizării schemei terapeutice cu administrare lunară.

Doză omisă

Dacă o doză este omisă, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Schema terapeutică trebuie reluată conform utilizării la intervale lunare, după administrarea dozei omise.

Modificarea dozei în caz de reacții adverse

La pacienții cu creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor relevante clinic, care au întrerupt administrarea dozei și care prezintă o îmbunătățire ulterioară a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, poate fi avută în vedere o reluare a terapiei cu doza de 1,25 mg/kg, administrată o dată pe lună.

Mod de administrare:

Doar pentru administrare subcutanată.

Acest medicament este furnizat sub formă de soluție gata de utilizare, într-un flacon destinat unei singure utilizări.

- Volumul necesar de GIVOSIRAN trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcție de greutate.

Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecție este de 1,5 ml. Dacă doza este mai mare de 1 ml, este necesar mai mult de un flacon.

- Dozele care necesită mai mult de 1,5 ml trebuie administrate sub formă de mai multe injecții (doza lunară totală împărțită în mod egal între seringi, cu fiecare injecție conținând aproximativ același volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului de injectare din cauza volumului injecției.
- Acest medicament trebuie injectat subcutanat la nivelul abdomenului; locurile alternative de injectare includ coapsa sau partea superioară a brațului.
 - Pentru injecții sau doze ulterioare, se recomandă schimbarea locului de injectare.
 - Acest medicament nu trebuie administrat în țesut cicatricial sau în zone eritematoase, inflamate sau tumefiate.

Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță conform cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului disponibil pe site-ul EMA.

Perioada de tratament

Tratament cronic.

Tratamentul continuă la pacienții cu indicația terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimțământului.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta > 65 ani

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie $\leq 1 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN) și concentrație plasmatică a aspartat aminotransferazei (AST) $> 1 \times$ LSN sau bilirubinemie $> 1 \times$ LSN până la $1,5 \times$ LSN). GIVOSIRAN nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (rata estimată de filtrare glomerulară [GFR_e] ≥ 15 până la < 90 ml/min /1,73 m²). GIVOSIRAN nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau la pacienții dializați

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta ≥ 12 până la < 18 ani. Siguranța și eficacitatea GIVOSIRAN la copii cu vârsta < 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea givosiranului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, în prezența toxicității materne. **Utilizarea acestui medicament poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, ținându-se cont de beneficiile pentru sănătate preconizate pentru femeie și riscurile potențiale pentru făt.**

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă givosiranul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția givosiranului în lapte. **Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu givosiran având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.**

Fertilitatea

Nu există date privind efectul givosiranului asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat niciun impact asupra fertilității masculine sau feminine.

Genotoxicitate/carcinogenitate

Givosiranul nu a prezentat un potențial genotoxic in vitro și in vivo.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

În monitorizarea tratamentului cu GIVOSIRAN se urmărește obținerea controlului biochimic pentru **acidul delta-aminolevulinic (AAL) și porfobilinogen (PBG)**, în cadrul contextului ameliorării/reducerii intensității tabloului clinic al bolii. Se recomandă **evaluarea INITIALĂ după primele 3 luni de tratament urmata de evaluarea PERIODICĂ la 6 luni.**

- În studiul controlat cu placebo la pacienți cu PHA tratați cu givosiran 2,5 mg/kg o dată pe lună (ENVISION), au fost observate reduceri mediane de la valoarea inițială a AAL și PBG urinare de 83,7% și, respectiv, 75,1%, la 14 zile după administrarea primei doze. Reducerile maxime ale valorilor AAL și PBG au fost obținute în jurul lunii 3, cu reduceri mediane de la valoarea inițială de 93,8% pentru AAL și de 94,5% pentru PBG și aceste valori au fost menținute prin administrare repetată a GIVOSIRAN o dată pe lună.

Trebuie efectuate teste ale **funcției hepatice** înainte de începerea tratamentului. **Aceste teste trebuie repetate lunar în primele 6 luni de tratament** și după cum se indică clinic ulterior.

Criterii pentru întreruperea tratamentului

- **Lipsa de răspuns clinic și biochimic (AAL și PBG) la tratament**
- **Hipersensibilitate severă** (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții

Reacție anafilactică: În studiile clinice, s-a produs anafilaxie la un pacient care avea antecedente de astm bronșic alergic și atopie. Semnele și simptomele anafilaxiei trebuie monitorizate. Dacă se produce anafilaxie, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă imediat și trebuie instituit un tratament medical adecvat.

- **Toxicitate semnificativă:**

Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor: S-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor la pacienții tratați cu givosiran. Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor s-au produs, mai ales, între 3 și 5 luni după începerea tratamentului. **Întreruperea sau oprirea tratamentului trebuie luată în considerare în caz de creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor relevante clinic.** După întreruperea terapiei, în cazul îmbunătățirii ulterioare a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului, cu o doză de 1,25 mg/kg. Există date limitate privind eficacitatea și siguranța dozei mai mici, în special la pacienții care au prezentat anterior creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor. Nu există date privind creșterea secvențială a dozei de 1,25 mg/kg la doza de 2,5 mg/kg după creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor.

Efecte asupra funcției renale: În timpul tratamentului cu givosiran au fost raportate creșteri ale creatininemiei și scăderi ale GFRe. În studiul controlat cu placebo, creșterea mediană a creatininemiei în luna 3 a fost de 6,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,07 mg/dl) și a fost rezolvată sau stabilizată până în luna 6 în condițiile continuării tratamentului lunar cu doza de givosiran 2,5 mg/kg. Progresia insuficienței renale a fost observată la unii pacienți cu boală renală preexistentă. În astfel de cazuri, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale în timpul tratamentului.

Prescriptori

Medicii din specialitățile hematologie, gastroenterologie, medicina internă, neurologie, cardiologie, dermatologie, genetica medicală, și pediatrie.”