

## PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN

## GIVOSIRAN PARA PORFIRIA

**2022**



## Contenido

<b>RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>3</b>
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>3</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>4</b>
<b>PORFIRIAS.....</b>	<b>4</b>
<b>CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS.....</b>	<b>4</b>
TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS.....	5
<b>TERAPIAS GENÉTICAS .....</b>	<b>7</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA.....</b>	<b>7</b>
<b>PICOTS DE LA EVALUACIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>ESTUDIOS CLÍNICOS .....</b>	<b>9</b>
TABLA 2. ESTUDIOS CLÍNICOS REPORTADOS EN CLÍNICAL TRIALS.....	11
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
<b>REACCIONES ADVERSAS .....</b>	<b>13</b>
TABLA 3. REACCIONES ADVERSAS DE GIVLAARI (GIVOSIRAN) VERSUS PLACEBO .....	13
<b>RESULTADOS CLÍNICOS .....</b>	<b>14</b>
TABLA 4. RESULTADOS PRIMARIOS DE ENVISION. GIVLAARI VERSUS PLACEBO. ....	15
TABLA 5. RESULTADOS CLÍNICOS DEL USO DE GIVOSIRAN (GIVLAARI) EN PACIENTES CON PORFIRIA HEPÁTICA AGUDA. ....	16
<b>TRASPLANTE HEPÁTICO VERSUS TERAPIA CON GIVOSIRAN (GIVLAARI).....</b>	<b>17</b>
<b>ENFERMEDAD RENAL Y GIVOSIRAN .....</b>	<b>17</b>
<b>CONCLUSIONES: .....</b>	<b>18</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>19</b>
<b><u>ANEXOS.....</u></b>	<b><u>1</u></b>
<b>ANEXO 1 EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA GRADE.....</b>	<b>1</b>
<b>ANEXO 2 ECUACIÓN DE BÚSQUEDA .....</b>	<b>2</b>
<b>ANEXO 3 ANÁLISIS PESTLEE.....</b>	<b>2</b>
<b>ANEXO 4 EVALUACIÓN DE IMPACTO EN CALIDAD DE VIDA Y SOBREVIVENCIA .....</b>	<b>4</b>
<b>ANEXO 6 TOXICIDAD.....</b>	<b>4</b>
<b>ANEXO 7 ANÁLISIS CATWOE .....</b>	<b>4</b>
<b>ANEXO 8. ANÁLISIS INCIDENCIA, PREVALENCIA, MORTALIDAD Y MORBILIDAD .....</b>	<b>5</b>

<b>Título</b>	Evaluación de Tecnología en Salud: Mini-HTA Givosiran (GIVLAARI) para el tratamiento de la porfiria aguda hepática
<b>Código de Identificación</b>	23112022IH
<b>Área Solicitante</b>	Gerencia Nacional de Salud
<b>Fecha de Solicitud</b>	22/11/2022
<b>Fecha de respuesta</b>	25/11/2022

### Resumen Ejecutivo

Sí hay evidencia de mejoría clínica y de calidad de vida con el uso del GIVLAARI (givosiran). El givosiran puede usarse como terapia puente hasta el trasplante hepático. El potencial daño hepático del givosiran no es contraindicación de uso en paciente que se planea trasplante hepático. En todo paciente en que se inicie givosiran debe monitorearse la función hepática y renal. Alteraciones iniciales son esperables, pero se recomienda continuar dos o tres dosis antes de decidir suspensión, dado que los resultados de los estudios muestran que las alteraciones se tienden a estabilizar y desaparecer en el tiempo.

### Metodología

Se realiza una evaluación de tecnología de acuerdo con lo establecido en el documento manual metodológico de evaluación de tecnologías en salud Matriz de Análisis de decisión Multicriterio del Instituto Global de Excelencia Clínica (IGEC).

De forma resumida se indican los pasos empleados:

1. Identificar claramente la tecnología y uso específico
2. Elaborar el PICOTS
3. Elaborar el CATWOE de la Tecnología (Anexo)
4. Establecer la ecuación de búsqueda (Anexo)
5. Establecer la incidencia y prevalencia del problema que va a resolver la tecnología.  
(Anexo)
6. Establecer la severidad de la enfermedad que se atenderá con la tecnología (Anexo)

7. Establecer la evaluación ética del uso de la tecnología (Anexo)
8. Establecer la evaluación social del uso de la tecnología (Anexo)
9. Establecer la evaluación legal del uso de la tecnología (Anexo)
10. Establecer la evaluación ambiental del uso de la tecnología (Anexo)
11. Establecer el impacto en la calidad de vida de los pacientes de la tecnología (Anexo)
12. Establecer la Sobrevivencia aportada por la tecnología a los pacientes. (Anexo)
13. Establecer el efecto en el bienestar del cuidador/la familia. (Anexo)
14. Los estudios se evalúan empleando la metodología GRADE (Anexo)

### Antecedentes

## Porfirias

Las porfirias son un grupo de ocho trastornos metabólicos, cada uno de ellos resultado de una mutación que afecta a una enzima de la vía biosintética del hemo. Las porfirias se clasifican como hepáticas o eritropoyéticas, dependiendo del lugar donde se exprese predominantemente el defecto del gen (Singal A. et al., 2014).

El trasplante de hígado (TH) puede ser necesario en caso de ataque agudo recurrente y/o potencialmente mortal en la porfiria intermitente aguda o de insuficiencia hepática aguda o enfermedad hepática crónica terminal en la protoporfiria eritropoyética. El TH en la porfiria intermitente aguda es curativo (Lissing M. et al., 2021).

Los pacientes con porfiria eritropoyética que necesiten un TH deben ser considerados para un trasplante de médula ósea para lograr la curación (Singal A. et al., 2014).

### Clasificación de las porfirias

La clasificación correcta de los casos es importante para determinar las mejores acciones terapéuticas (Tabla 1).

**Tabla1. Clasificación de las porfirias.**

Clasificación Porfirias	Enzima afectada	Patrón de herencia	Sin ampollas	Con ampollas	Aguda
			Fotosensibilidad	Fotosensibilidad	Neurovisceral
					síntomas
<b>Eritropoyéticas</b>					
Protoporfiria eritropoyética (ligada a X)	<a href="#">Ácido delta-aminolevulínico sintasa 2* (ALAS2)</a>	Ligada a X	sí	no	no
Protoporfiria eritropoyética (autosómica)	Ferroquelatasa ( <i>FECH</i> )	Autosómica recesiva	sí	no	no
Porfiria congénita eritropoyética	Uroporfirinogeno sintasa ( <i>UROS</i> )	Autosómica recesiva	sí	sí	no
<b>Hepáticas</b>					
Porfiria de la deshidratasa del ácido delta-aminolevulínico	Deshidratasa del ácido delta-aminolevulínico( <i>ALAD</i> )	Autosómica recesiva	no	no	sí
Porfiria Intermitente Aguda	Profobilínogeno desaminasa ( <i>PBGD</i> )	Autosómica dominante	no	no	sí
Coproporfiria hereditarian	Coproporfirinógeno oxidasa ( <i>CPO</i> )	Autosómica dominante	sí	sí	sí
Porfiria variegata	Protoporfirinógeno oxidasa ( <i>PPO</i> )	Autosómica dominante	sí	sí	sí

Clasificación Porfirias	Enzima afectada	Patrón de herencia	Sin ampollas	Con ampollas	Aguda
			Fotosensibilidad	Fotosensibilidad	Neurovisceral
					síntomas
<a href="#">Porfiria cutánea tarda</a>	Uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD)	Autosómica dominante	sí	sí	no
Porfiria hepato- eritropoyética	Uroporfirinógeno descarboxilasa	Autosómica recesiva	sí	sí	no

Fuente: adaptado a partir de Singal et al.

La terapia genética es una plataforma terapéutica prometedora porque se dirige a los genes causantes de la enfermedad de una manera específica a la secuencia, lo que permite un tratamiento más preciso y personalizado de diversas enfermedades potencialmente mortales. Al introducir una determinada modalidad de ácido nucleico en el tejido deseado del paciente, la expresión génica puede ser regulada a la baja, aumentada o corregida (Zhao et al., 2020). El pequeño ARN de interferencia (siRNA), el microARN (miRNA) y los oligonucleótidos anti-sentido inhibidores (ASO) son moléculas representativas utilizadas para desencadenar la inhibición génica (Hu et al., 2020). Mientras que el ADN plasmídico, el ARN mensajero (ARNm), el pequeño ARN activador (saRNA), los ASO moduladores del empalme y los sistemas CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas)/Cas (proteína asociada a CRISPR) suelen emplearse para aumentar o corregir la expresión del gen objetivo (Hu et al., 2020).

El givosiran (GIVLAARI) es una terapia de ARN de interferencia (siRNA) (Scott J. 2020). Las tecnologías innovadoras o primeras en su clase como es el caso del givosiran suelen ser vistas con recelo y precaución en parte porque se esperan eventos adversos graves, pero en una revisión adelantada por Lexchin se encontró que esta percepción es errónea, los hallazgos señalan que no hay diferencia con los medicamentos que tienen tiempos largos en el mercado (Lexchin J. 2016).

### Descripción de la tecnología.

El givosiran (GIVLAARI) es una molécula sintética de ARN interferente (siRNA) dirigida contra la sintasa del ácido 5-aminolevulínico que se utiliza para tratar la porfiria hepática aguda (Scott J. 2020). Givosiran se ha relacionado con elevaciones de leves a moderadas de

la alanina amino-transferasa (ALT) durante el tratamiento, pero no se ha relacionado con casos de lesión hepática aguda idiosincrásica con síntomas e ictericia (Livertox, 2020).

En el ensayo de fase 3 ENVISION, el givosiran (GIVLAARI) redujo significativamente la tasa anualizada de ataques de porfiria compuestos (es decir, ataques que requieren hospitalización, visita sanitaria urgente o administración de hemina intravenosa en casa) en comparación con el placebo en pacientes con ataques recurrentes de porfiria aguda intermitente (el tipo más común de porfiria hepática aguda AHP). Givosiran también mejoró otros resultados, como el uso de hemina y el dolor (el síntoma cardinal de la AHP) (Balwani M. et al., 2021). Aunque en general se tolera bien y tiene un perfil de seguridad aceptable, el fármaco puede aumentar el riesgo de efectos adversos hepáticos y renales (Syed Y., 2021). El givosiran (GIVLAARI) se administra por vía subcutánea una vez al mes (Ricci A. Ventura P., 2022)

### **PICOTS de la Evaluación**

**Población:** personas con enfermedad de porfiria aguda hepática diagnosticado.

**Intervención:** uso de givosiran (GIVLAARI).

**Comparador:** otras terapias como uso de hemina, manejo médico no farmacológico, trasplante hepático y no hacer nada.

**Outcomes:** ataques de porfiria aguda, mortalidad, disminución del dolor abdominal, actividades de la vida diaria, carga para el cuidador (mantener empleo, cuidados necesarios en el hogar), educación y trabajo (posibilidad de asistir a actividades de educación formal o trabajo), movilidad general, eventos adversos y calidad de vida.

**Tiempo:** dada la naturaleza nueva del medicamento se incluyen estudios de cualquier tiempo de duración.

Settings (Ambientes): se incluyen manejo ambulatorio (consultorio y casa), así como hospitalización.

### **Estudios Clínicos**

Se encontraron 49 estudios clínicos registrados en la plataforma de clinical trials sobre porfiria (ver tabla de estudios clínicos), de los cuales 5 tenían como intervención el uso del medicamento givosiran (GIVLAARI), todos están terminados, pero sólo 1 informa de resultados, el NCT 03338826. Este único que informa resultados es de modelo aleatorio con intervención de asignación paralelo, y cuyo enmascaramiento fue cuádruple (participante, proveedor de atención, investigador, evaluador de resultados) y su propósito primario era el tratamiento (Clinical Trials, 2022).

La FDA aprobó el GIVLAARI (givosiran) basándose en la evidencia de un ensayo clínico (NCT03338816, ENVISION) de 94 pacientes con porfiria aguda hepática (AHP). El ensayo se realizó en 36 centros de Estados Unidos, Canadá, Europa, Asia, Australia y México (Clinical Trials, 2022).

En el estudio NCT03338816 (ENVISION) pivotal controlado con placebo y doble ciego, 48 pacientes recibieron 2,5 mg/kg de GIVLAARI y 46 pacientes recibieron placebo, administrado una vez al mes mediante inyección subcutánea durante un máximo de 6 meses.

Los pacientes recibieron GIVLAARI durante una mediana de 5,5 meses (rango 2,7-6,4 meses). De ellos, 47 pacientes recibieron  $\geq 5$  meses de tratamiento (Bawalni M., et al. 2021).

En el estudio NCT03338816 (ENVISION) participaron 84 mujeres y 10 hombres. Entre estos 73 pacientes eran blancos, 15 asiáticos, y 6 pertenecían a otros grupos. 93 de los 94 pacientes tenían edades entre 18 y 65 años, y 1 mayor a 65. Dadas las características del grupo que



participó en el estudio no es posible establecer si hay diferencias en los resultados clínicos o en los eventos adversos ni por sexo, origen étnico o grupo de edad.

**Tabla 2. Estudios Clínicos reportados en Clínicl Trials**

Número NCT	Título	Estado	Resultados del estudio	Condiciones	Intervenciones
NCT04056481	protocolo de acceso ampliado de givosiran para pacientes con porfiria hepática aguda	Ya no está disponible	No hay resultados disponibles	Porfiria hepática aguda	Droga: Givosiran
NCT033338816	Visualización: un estudio para evaluar la eficacia y la seguridad de givosiran (aln-as1) en pacientes con porfirias hepáticas agudas (ahp)	Terminado	Tiene resultados	Porfiria hepática aguda   Porfiria intermitente aguda   Porfiria, intermitente aguda   Porfiria aguda   Coproporfiria hereditaria (HCP)   Variegata Porfiria (VP)   Ala deficiente de porfiria (ADP) (ADP) (ADP)	Droga: givosiran   droga: placebo

Número NCT	Título	Estado	Resultados del estudio	Condiciones	Intervenciones
NCT03505853	Un estudio para investigar la interacción entre givosiran y un cóctel de drogas de 5 sondas en pacientes con porfiria intermitente aguda (aip)	Terminado	No hay resultados disponibles	Porfiria intermitente aguda (AIP)   Porfiria hepática aguda (AHP)   Porfiria, intermitente agudo   Porfiria aguda	Droga: givosiran   droga: cóctel de 5 sondas
NCT02949830	Un estudio para evaluar la seguridad a largo plazo y la actividad clínica de givosiran (aln-as1) en pacientes con porfiria intermitente aguda (aip)	Terminado	No hay resultados disponibles	Porfiria intermitente aguda	Droga: Givosiran (ALN-AS1)
NCT02452372	Un estudio de fase 1 de givosiran (aln-as1) en pacientes con porfiria intermitente aguda (aip)	Terminado	No hay resultados disponibles	Porfiria intermitente aguda	Medicamento: Givosiran (ALN-AS1)   Droga: solución salina normal estéril (0.9% NaCl)

Fuente: adaptación a partir de datos de Clinical Trials.

## Resultados

### Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$  de incidencia) notificadas en los pacientes tratados con GIVLAARI fueron náuseas (27%) y reacciones en el lugar de la inyección (25%) (Bawalni M., et al. 2021).

En un paciente se interrumpió el tratamiento de forma permanente debido a la elevación de las transaminasas, pero no se registró daño hepático permanente. Adicionalmente, la mayoría de los pacientes con elevaciones se resolvieron con la administración continuada de administración de givosiran, lo que sugiere una adaptación por el hígado (Bawalni M., et al. 2021).

Por el diseño del estudio no es posible establecer diferencias en reacciones adversas por edad, sexo u origen étnico.

Es un medicamento embriotóxico en animales y se debe evitar durante el embarazo (FDA, 2021).

**Tabla 3. Reacciones adversas de GIVLAARI (givosiran) versus placebo**

Reacción adversa	GIVLAARI N=48 N (%)	Placebo N=46 N (%)
Nausea	13 (27)	5 (11)
Reacción sitio inyección	12 (25)	0
Rash*	8 (17)	2 (4)
Incremento creatinina sérica <sup>†</sup>	7 (15)	2 (4)
Elevaciones de transaminasas	6 (13)	1 (2)
Fatiga	5 (10)	2 (4)
* El término agrupado incluye prurito, eczema, eritema, erupción, erupción prurítica, urticaria <sup>†</sup> El término agrupado incluye aumento de la creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, enfermedad renal crónica (disminución de la TFG).		

Fuente: FDA (2021).



# Keralty

## Resultados Clínicos

Se evaluaron los desenlaces clínicos más significativos para los pacientes con porfiria hepática. Por término medio, los pacientes de AHP que recibieron GIVLAARI experimentaron 70% (IC 95%: 60%, 80%) menos ataques de porfiria en comparación con el placebo.

**Tabla 4. Resultados primarios de ENVISION. GIVLAARI versus Placebo.**

	Pacientes con Porfiria Aguda Hepática (AHP)	
	GIVLAARI (N=48)	Placebo (N=46)
Tasa promedio (95% CI) de ataques de porfiria	1.9 (1.3, 2.8)	6.5 (4.5, 9.3)
Proporción de tasa <sup>b</sup> (95% CI) (GIVLAARI/placebo)	0.3 <sup>c</sup> (0.2, 0.4)	
Días promedio (95% CI) de uso de hemina	4.7 (2.8, 7.9)	12.8 (7.6, 21.4)
Proporción <sup>b</sup> (95% CI) (GIVLAARI/placebo)	0.3 <sup>d</sup> (0.1, 0.5)	
<sup>a</sup> Ataques que requieren hospitalización, visitas sanitarias urgentes o administración de hemina intravenosa en casa. <sup>b</sup> Ajustado por el estado de profilaxis previa con hemina y las tasas históricas de ataques. Un ratio <1 representa un resultado favorable para GIVLAARI. <sup>c</sup> p < 0.0001 <sup>d</sup> p = 0.0002		

Fuente: FDA (2021)

Entre los pacientes con porfiria intermitente aguda, la peor puntuación de dolor diario fue significativamente menor en el grupo de givosiran que en grupo de placebo ( $P = 0,046$  según la prueba de Wilcoxon). No hubo diferencias significativas diferencias entre los grupos en las peores puntuaciones diarias de fatiga o náuseas. Entre los pacientes con porfiria aguda intermitente la media ( $\pm SE$ ) de los cambios en el resumen del componente físico del SF-12 fue  $3,9 \pm 1,7$  puntos mayor (lo que indica una mejora) en el grupo de givosiran que en el grupo de placebo a los 6 meses. Los resultados de los dominios del SF-12 mostraron un efecto consistente a favor de givosiran sobre el placebo, con los mayores efectos en cuanto a dolor corporal, el funcionamiento social y las limitaciones del rol debido a problemas físicos (Bawalni M. et al., 2021)

**Tabla 5. Resultados clínicos del uso de Givosiran (GIVLAARI) en pacientes con porfiria hepática aguda.**

Resultado evaluado	Givosiran (GIVLAARI)
Mortalidad	no hay evidencia de efecto de mejoría
Disminución del dolor	Sí hay evidencia de efecto de mejoría
Actividades de la vida diaria	Sí hay evidencia de efecto de mejoría
Carga para el cuidador	Sí hay evidencia de efecto de mejoría
Asistencia al trabajo	Sí hay evidencia de efecto de mejoría
Asistencia a educación	Sí hay evidencia de efecto de mejoría
movilidad general	Sí hay evidencia de efecto de mejoría
calidad de vida	Sí hay evidencia de efecto de mejoría

Fuente: elaboración propia a partir de la evaluación de los estudios.

Por el diseño del estudio no es posible establecer diferencias en los resultados clínicos por edad, sexo u origen étnico.

## **Trasplante hepático versus terapia con givosiran (GIVLAARI)**

El trasplante hepático tiene finalidad curativa, y el givosiran de manejo terapéutico. No son opuestos. Los pacientes que usan givosiran siguen siendo candidatos para trasplante hepático.

De acuerdo con Lissing M. et al (2021) en su revisión Liver Transplantation for Acute Intermittent Porphyria “el givosiran puede reducir la frecuencia de los ataques en muchos pacientes, pero el trasplante hepático es una alternativa cuando ésta y otras opciones de tratamiento no sean efectivas”. Todos los pacientes que fueron objeto de trasplante hepático en la serie reportada por Lissing et al., tenían daño hepático entre moderado a severo, ninguno de los pacientes había usado previamente givosiran. El daño hepático de acuerdo con Lissing et al., es atribuible al uso de hemina, colchicina y otros tratamientos, así como la enfermedad propia del paciente. El daño hepático previo no constituye contraindicación para el trasplante hepático (Lissing M. et al., 2021; Singal A. et al., 2014).

### **Enfermedad renal y givosiran**

Los pacientes con porfiria aguda intermitente tienen una alta tendencia a desarrollar daño renal producto de la hipertensión concomitante con la mayoría de los casos (Singal A. et al., 2014; Andersson et al., 2000).

Se notificaron acontecimientos adversos renales en el 15% de los pacientes del grupo de givosiran y en el 7% de los del grupo de placebo, la mayoría de estos acontecimientos fueron un aumento del nivel de creatinina sérica o una reducción del TFGe. De estos acontecimientos, 5 pacientes del grupo de givosiran de la enfermedad renal crónica, 1 paciente del grupo de placebo tuvo un empeoramiento de la nefropatía (Bawalni M., et al. 2021).

Dos pacientes del grupo de givosiran que tuvieron un empeoramiento de la enfermedad renal crónica (que se notificó como adversos graves) tenían resultados de biopsia renal que coincidían con sus enfermedades coexistentes subyacentes (hipertensión y enfermedades coexistentes (hipertensión y nefropatía asociada a la porfiria) (Bawalni M., et al. 2021).

Ningún paciente dejó de tomar givosiran o el placebo debido a un efecto adverso renal (Bawalni M., et al. 2021).

En general, un análisis de las medidas renales mostró que los aumentos del nivel de creatinina sérica (aumento a los 3 meses, 0,07 mg por decilitro [6,2  $\mu$ mol por litro]) y los correspondientes descensos de la TFGe durante el tratamiento con givosiran. ambos hallazgos fueron principalmente reversibles con el tiempo sin necesidad de modificar la dosis (Bawalni M., et al. 2021). La estratificación de los pacientes según la categoría inicial de la TFGe no mostró un mayor porcentaje de insuficiencia renal (Bawalni M., et al. 2021).

Se han reportado casos de trasplante renal y hepático simultáneo en pacientes con porfiria (Wahlin S. et al., 2010).

### **Conclusiones:**

1. Los estudios revisados sí demostraron mejoría clínica en los sujetos tratados.
2. No ha demostrado beneficios en sobrevida, pero sí en calidad de vida con el uso del medicamento givosiran en pacientes con porfiria hepática aguda.
3. Sí hay evidencia de ganancia neta con el uso del givosiran para el cuidador del paciente y su familia.
4. El givosiran puede usarse como terapia puente hasta el trasplante hepático.

5. El potencial daño hepático del givosiran no es contraindicación de uso en paciente que se planea trasplante hepático.
6. En todo paciente en que se inicie givosiran debe monitorearse la función hepática y renal. Alteraciones iniciales son esperables, pero se recomienda continuar dos o tres dosis antes de decidir suspensión, dado que los resultados de los estudios muestran que las alteraciones se tienden a estabilizar y desaparecer en el tiempo.
7. Los datos de uso del givosiran a largo plazo son limitados al momento de realizar este documento.

**Citar como** Centro de Evaluación de Evidencias para las Decisiones en Salud (CEEDS).

(2021). Evaluación de Tecnología en Salud: Givosiran para el tratamiento de la porfiria hepática aguda con diagnóstico confirmado.

## Referencias

1. Andersson C, Wikberg A, Stegmayr B, Lithner F. Renal symptomatology in patients with acute intermittent porphyria. A population-based study. *J Intern Med* 2000;**248**:319-325.
2. Balwani, M., Sardh, E., Ventura, P., Peiró, P. A., Rees, D. C., Stölzel, U., Bissell, D. M., Bonkovsky, H. L., Windyga, J., Anderson, K. E., Parker, C., Silver, S. M., Keel, S. B., Wang, J. D., Stein, P. E., Harper, P., Vassiliou, D., Wang, B., Phillips, J., Ivanova, A., ... ENVISION Investigators (2020). Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *The New England journal of medicine*, 382(24), 2289–2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913147>
3. Clinical Trials. (2022). Búsqueda con términos de porfiria el 22 de Noviembre de 2022. [Search of: Porphyrias, Hepatic - List Results - ClinicalTrials.gov](#)
4. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information GIVLAARI (givosiran) injection. 2021. [label \(fda.gov\)](label(fda.gov))
5. Hu, B., Zhong, L., Weng, Y., Peng, L., Huang, Y., Zhao, Y., & Liang, X. J. (2020). Therapeutic siRNA: state of the art. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 101. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0207-x>
6. Lexchin J. (2016). How Safe and Innovative Are First-in-Class Drugs Approved by Health Canada: A Cohort Study. L'innocuité et l'aspect innovant des nouvelles classes de médicaments approuvés par Santé Canada: une étude de cohorte. *Healthcare policy = Politiques de sante*, 12(2), 65–75.

7. Lissing, M., Nowak, G., Adam, R., Karam, V., Boyd, A., Gouya, L., Meersseman, W., Melum, E., Oldakowska-Jedynak, U., Reiter, F. P., Colmenero, J., Sanchez, R., Herden, U., Langendonk, J., Ventura, P., Isoniemi, H., Boillot, O., Braun, F., Perrodin, S., Mowlem, E., ... European Liver and Intestine Transplant Association (2021). Liver Transplantation for Acute Intermittent Porphyria. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 27(4), 491–501. <https://doi.org/10.1002/lt.25959>
8. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Givosiran. [Updated 2020 Feb 27]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555105/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555105/LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Givosiran. [Updated 2020 Feb 27]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555105/)
9. Ricci, A., & Ventura, P. (2022). Givosiran for the treatment of acute hepatic porphyria. *Expert review of clinical pharmacology*, 15(4), 383–393. <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2075848>
10. Scott L. J. (2020). Givosiran: First Approval. *Drugs*, 80(3), 335–339. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01269-0>
11. Singal AK, Parker C, Bowden C, Thapar M, Liu L, McGuire BM. Liver transplantation in the management of porphyria. *Hepatology*. 2014 Sep;60(3):1082-9. doi: 10.1002/hep.27086. Epub 2014 Jul 29. PMID: 24700519; PMCID: PMC4498564.
12. Syed Y. Y. (2021). Givosiran: A Review in Acute Hepatic Porphyria. *Drugs*, 81(7), 841–848. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01511-3>
13. Wahlin S, Harper P, Sardh E, Andersson C, Andersson DE, Ericzon BG. Combined liver and kidney transplantation in acute intermittent porphyria. *Transpl Int* 2010;23:e18-e21
14. Wang, B., Ventura, P., Takase, K. I., Thapar, M., Cassiman, D., Kubisch, I., Liu, S., Sweetser, M. T., & Balwani, M. (2022). Disease burden in patients with acute hepatic porphyria: experience from the phase 3 ENVISION study. *Orphanet journal of rare diseases*, 17(1), 327. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02463-x>
15. Zhao, L., Wang, X., Zhang, X., Liu, X., Ma, N., Zhang, Y., & Zhang, S. (2020). Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria. *Intractable & rare diseases research*, 9(4), 205–216. <https://doi.org/10.5582/irdr.2020.03089>

## ANEXOS

### Anexo 1 Evaluación de la evidencia GRADE

**Autor(es):** Bawalni et al.

**Bibliografía:** 1. Balwani, M., Sardh, E., Ventura, P., Peiró, P. A., Rees, D. C., Stölzel, U., Bissell, D. M., Bonkovsky, H. L., Windyga, J., Anderson, K. E., Parker, C., Silver, S. M., Keel, S. B., Wang, J. D., Stein, P. E., Harper, P., Vassiliou, D., Wang, B., Phillips, J., Ivanova, A., ... ENVISION Investigators (2020). Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *The New England journal of medicine*, 382(24), 2289–2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913147>

Evaluación de la certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento con Givosiran	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto		

#### Ataques de porfiria

1	ensayos aleatorios	No es serio <sup>a</sup>	No es serio <sup>b</sup>	NO es serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	No es posible diferenciar el efecto por edad, sexo o grupo étnico	n=48	n=46	no estimable	Una disminución de ataques del 74%	⊕⊕ ⊕○ alta	No crítico
---	--------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------	---	------	------	--------------	------------------------------------	------------------	------------

#### Explicaciones

- evaluó el beneficio y los efectos secundarios de GIVLAARI en pacientes con HAP y un mínimo de 2 ataques de porfiria que requirieron hospitalización, visita sanitaria urgente o administración de hemina intravenosa (un fármaco aprobado para los ataques de HAP) en el domicilio en los 6 meses anteriores al ingreso en el ensayo.
- Los pacientes recibieron al azar inyecciones de GIVLAARI o de placebo una vez al mes durante 6 meses. Ni los pacientes ni el personal sanitario sabían qué tratamiento se había administrado hasta el final del ensayo.
- Los resultados clínicos fueron consistentes en los pacientes
- En cuanto a la intervención, fue parecida pero no idéntica para todos los pacientes
- Tamaño de muestra pequeño.
- Definición de GRADE: Confianza en el efecto o resultado estimado.

## Anexo 2 Ecuación de Búsqueda

Ecuación de Búsqueda- 1	<p>("givosiran"[Supplementary Concept] OR "givosiran"[All Fields]) AND ((y_5[Filter]) AND (review[Filter] OR systematicreview[Filter]))</p> <p><b>Translations</b>  <b>givosiran:</b> "givosiran"[Supplementary Concept] OR "givosiran"[All Fields]</p>
Ecuación de Búsqueda- 2	<p>((("givosiran"[Supplementary Concept] OR "givosiran"[All Fields]) AND ("porphyrias"[MeSH Terms] OR "porphyrias"[All Fields] OR "porphyria"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (review[Filter] OR systematicreview[Filter])))</p> <p><b>Translations</b>  <b>givosiran:</b> "givosiran"[Supplementary Concept] OR "givosiran"[All Fields]  <b>porphyria:</b> "porphyrias"[MeSH Terms] OR "porphyrias"[All Fields] OR "porphyria"[All Fields]</p>

## Anexo 3 Análisis PESTLEE

¿Cuál es el nombre de la tecnología a evaluar?	Givosiran
¿es el cambio tecnológico propuesto parecido a algo implementado o existente previamente?	No
¿ El gobierno actual tiene una posición contraria desde el punto de vista ideológico a la incorporación de esta tecnología ?	No
¿ El gobierno actual tiene una estrategia de control de precios que puede impedir el acceso de la tecnología?	Sí
¿El gobierno tiene una iniciativa regulatoria en curso o prevista en el corto plazo (inferior a 2 años) para la tecnología o una categoría más amplia que la incluya?	Tal vez
En caso de haber contestado sí a cualquiera de los interrogantes anteriores, explique el porqué	
¿El contexto macroeconómico actual es favorable a la introducción de una nueva tecnología?	No
Explique en un párrafo su justificación de la respuesta previa (recuerde incluir como las siguientes variables empleo, nivel de precios, tipo de cambio y tasa de interés)	Desempleo creciente, un solo productor y precios elevados y tecnología sin resultados clínicos.
¿la adopción de la tecnologías implica un cambio en las costumbres o creencias arraigadas ?	No
¿el uso de la tecnología va en contravía de una creencia o costumbre ?	No
¿uso de la tecnología es aceptable por las élites locales?	Sí
¿el uso de la tecnología es aceptable por las grupos no pertenecientes a las élites locales ?	Sí
¿ La tecnología de interés reemplaza a una existente?	No

Si la respuesta anterior es positiva, por favor indique a cuál o cuáles reemplaza	
¿La tecnología en evaluación complementa a otra existente?	Sí
Si la respuesta anterior es positiva, por favor indique a cuál(es) tecnología(s) complementa	Hemina, opioides, trasplante hepático.
¿Cómo cree que esta tecnología afecta a otras existentes ?Escriba su concepto .	las complementa no las reemplaza.
¿el uso de la tecnología implica un cambio en la legislación ?	No
¿ el uso de la tecnología va en contravía de una ley o normativa ?	No
¿Requiere para la implementación de la tecnología un cambio normativo?	Sí
¿Viola el principio de autonomía de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Viola el principio de beneficencia de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Viola el principio de no maleficencia de los pacientes la implementación de la tecnología?	Sí
¿Algún paciente se perjudica por la implementación de la tecnología?	No
¿Algún individuo se perjudica por la implementación de la tecnología?(obligatoriamente se juzgan individuos distintos a los pacientes)	No
¿Viola el principio de justicia de los pacientes la implementación de la tecnología?	Sí
¿es reutilizable la tecnología?	No
si la tecnología es reutilizable, ¿cuántas veces puede hacerse reuso tras desinfección?	Cero
Estime, ¿qué materiales componen la tecnología? puede escoger más de una	es un medicamento
¿Existen en la organización mecanismos para eliminar la tecnología, una vez ha cumplido su vida útil?	No
¿El uso de la tecnología puede inducir la violación del valor Compasión?	No

#### Anexo 4 Evaluación de impacto en calidad de vida y sobrevivencia

¿Cuál es la tecnología en evaluación?	Givosiran
¿Con qué comparadores se está evaluando la QOL, OS, PFS, WB CG?	Calidad de vida.
¿Cuál es el impacto en la calidad de vida de los pacientes de la tecnología ?	Positivo
¿Cuál escala se usó para la evaluación de calidad de vida de los pacientes?	SF-12
¿Cuál es la Sobrevivencia total aportada por la tecnología a los pacientes?	Desconocida
¿Cuál es la Sobrevivencia libre de progresión de la enfermedad (SLPE) o sobrevivencia libre de la enfermedad ?	No evidencia de incremento de Sobrevivencia libre de Enfermedad (SLE)
¿En qué medida la tecnología mejora el bienestar del cuidador?	Sí evidencia de incremento del bienestar del cuidador

#### Anexo 6 Toxicidad

¿Cuál es la tecnología en evaluación?	Givosiran
¿Cuál es la indicación para la que se está evaluando la tecnología?	Porfiria aguda hepática
¿Cuál es tratamiento (tecnología actual) que se usa actualmente?	Hemina, terapia de soporte y manejo dolor.
¿En comparación con la tecnología actual (tratamiento de hoy día) cómo son los efectos colaterales de la nueva tecnología propuesta o en evaluación?	Menos preocupaciones de seguridad.

#### Anexo 7 Análisis CATWOE

¿Cuál es la tecnología objeto de análisis?	Givosiran
¿Quiénes son los beneficiarios directos de la tecnología?	pacientes con porfiria aguda hepática
¿Y cómo su uso afecta a los beneficiarios?	Disminuye el número de ataques y dolor asociado.
¿Quiénes implementarán la tecnología?	la tecnología la implementarán médicos tratantes que la ordenarán para su uso en centros de aplicación de medicamentos.
¿Qué es necesario impactar para el éxito de la tecnología?	se requiere que la tecnología se aplique bajo seguimiento y control estricto.
¿Cuál es el propósito de la tecnología ?	Disminuir el número de ataques
¿Cuál es la visión global de usar o no la tecnología	Al usar esta tecnología se pretende evitar la pérdida de calidad de vida relacionada con el dolor incapacitante de los pacientes que padecen la porfiria aguda hepática.
¿Cuáles son los impactos más amplios de usar o no la tecnología?	usar esta tecnología implica dirigir importantes recursos de la sociedad al beneficio de unos pocos individuos.

¿Quién posee la tecnología que está siendo investigada ?	está tecnología es propiedad de una sola empresa alnylam pharmaceuticals <a href="#">Alnylam® Pharmaceuticals</a>
¿Qué papel jugará en su implementación, evaluación, seguimiento el dueño de la tecnología que está siendo investigada?	ninguno, sólo proveerá el medicamento. Probablemente hará seguimiento de resultados a través de su médico tratante.
¿Cuáles son las demandas y restricciones externas al Sistema en que se desplegará la tecnología ?	esta es una tecnología sin cobertura en el sistema de seguridad social en salud, es una tecnología sin resultados en salud probados. Dirigir recursos hacia esta tecnología hace que necesariamente se retiren de otras áreas y pacientes.

### Anexo 8. Análisis incidencia, prevalencia, mortalidad y morbilidad

¿Cuál es la patología que se resolverá con la tecnología?	Porfiria hepática aguda
¿Cuál es la tecnología que se está evaluando?	Givosiran
¿Cuál es la incidencia del problema de salud a resolverse con la tecnología?	En el 80% de los casos los pacientes son mujeres, de entre 20 y 45 años de edad principalmente. Incidencia: aproximadamente 5 casos por 100 000 habitantes
¿Cuál es la prevalencia del problema de salud a resolverse con la tecnología?	la prevalencia de la porfiria hepática aguda es de alrededor de 1/75.000
¿Cuál es la mortalidad del problema de salud a resolverse con la tecnología?	hay brecha de conocimiento estudios plantean una disminución de la mortalidad de acuerdo con el año de nacimiento entre más reciente menor mortalidad, para los nacidos en el decenio de 1980, el 40,2% habría muerto a los 20 años y el 50,8% a los 25 años.
¿Cuál es la morbilidad del problema de salud a resolverse con la tecnología?	100%