

# Givosirán para el tratamiento de la porfiria aguda hepática

## Evaluación de Tecnología Sanitaria Versión 2. Octubre, 2025

**Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para Las  
Decisiones en Salud**

**PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN**



## Equipo desarrollador

### Comité Directivo

#### **Juan Pablo Rueda**

Presidente Global de salud Keralty

#### **Nancy Yomayusa González**

MD. Especialista en Medicina Interna y Nefrología.

VP Global de Excelencia en Salud Keralty

### Equipo temático

#### **Juan Javier López Rivera**

MD. MSc. Genética Humana  
Dirección Médica del Laboratorio  
especializado  
Laboratorio Clínico

#### **Giovanny Hernán Rincón Oyuela**

MD. Esp. Pediatría. Subesp. Hemato-  
Oncología pediátrica  
Clínica Pediátrica Santa María del Lago.

#### **Juan Felipe Combariza**

MD. Esp. Hematología  
Clínica Universitaria Colombia

#### **Ana María Madera Rojas**

MD. Esp. Hematología  
Clínica Universitaria Colombia

#### **Leonardo Bautista Toloza**

MD. Esp. Hematología  
Clínica Universitaria Colombia

#### **Marcela Isabel Ortiz Moscovich**

MD. Esp. Medicina Interna y Hematología  
Clínica Universitaria Colombia

#### **Yaneth Rocio Orduz Rodriguez**

MD. Esp. Patología-Hematopatología  
Clínica Colsanitas S.A.

### Equipo Metodológico

#### **Nathalie Ospina Lizarazo**

ND. MSc. Epidemiología Clínica  
Centro de Evidencia, Investigación e  
Innovación para Decisiones en Salud -  
CEIIDS

Instituto Global para la Excelencia en el  
Cuidado de la salud Keralty  
Presidencia de Salud e Innovación

#### **Kelly Rocío Chacón-Acevedo**

Ft. MSc. Epidemiología Clínica  
Director Centro de Evidencia,  
Investigación e Innovación para  
Decisiones en Salud -CEIIDS  
Instituto Global para la Excelencia en el  
Cuidado de la salud Keralty - IGEC-K  
Presidencia de Salud e Innovación

#### **Andrea Castillo Niuman.**

MD. Especialista en Epidemiología. MSc  
Bioética  
Director Gestión de Conocimiento.  
EPS Sanitas

#### **Alexander Barrera.**

MD. Especialista en Epidemiología.  
EPS Sanitas

### Equipo de gestión de riesgo

#### **Dora Cilia Romero.**

MD. Especialista en Epidemiología. MSc.  
Salud Pública. Gestora Nacional de  
Enfermedades Huérfanas. VP de Riesgo  
Individual en salud. EPS Sanitas.

#### **Herbert Bernal.**

MD. MSc en Neurociencias.  
Coordinador de enfermedades huérfanas  
neurológicas. VP de Riesgo Individual en  
salud.  
EPS Sanitas.

## Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty – IGEC-K no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar). La Dra. Yaneth Orduz declara que fue conferencista en eventos patrocinados por Becton-Dickinson y Johnson & Johnson durante los últimos dos años.

## Declaración de independencia editorial

El Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty y los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

## Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

## Citar como:

Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty. Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud, Keralty. Givosirán para el tratamiento de la porfiria aguda hepática. Versión 2. Octubre, 2025.

## Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, los lineamientos aquí consolidados deben ser adaptadas o ajustadas conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty. Es un documento vivo que irá evolucionando conforme a la emergencia de evidencia nueva.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Keralty-Instituto Global de Excelencia Clínica respalda una organización, producto o servicio específicos.

## Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la **excelencia en el cuidado**, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, **adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencia, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.**

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

**El Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty garantiza una metodología rigurosa, sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos.** Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador,

profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problemático, siendo al final las **Comisiones de Excelencia Keralty** las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van más allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

# Contenido

Resumen .....	2
Introducción .....	6
1 Objetivo .....	9
2 Pregunta .....	9
3 Descripción de la tecnología .....	9
4 Metodología .....	10
4.1 Búsqueda, tamización, selección y evaluación de evidencia .....	10
4.1.1 Fuentes de información .....	10
4.1.2 Búsqueda de información .....	10
4.1.3 Criterios de elegibilidad .....	10
4.1.4 Tamización, selección y extracción .....	11
4.1.5 Evaluación de riesgo de sesgos .....	11
5 Resultados.....	11
5.1 Búsqueda, tamización y selección .....	11
5.2 Evaluación de la calidad de los estudios .....	11
5.3 Síntesis de la evidencia.....	11
5.4 Aspectos regulatorios .....	15
6 Conclusiones.....	15
7 Consideraciones adicionales.....	17
8 Recomendaciones.....	17
Bibliografía.....	19
Anexos .....	21
Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda .....	21
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios. ....	24
Anexo 3. Lista de estudios incluidos y excluidos .....	26
Anexo 4. Valoración de riesgo de sesgos .....	31
Patel, 2023 .....	31
CADTH, 2021 .....	35
NICE, 2021 .....	39

ENVISION.....	42
Anexo 5. Extracción de información .....	45

## **Siglas y abreviaturas**

AAR: Tasa Anualizada de Ataques (Annualized Attack Rate)

ALA: Ácido Delta-Aminolevulínico

ALAS1: Sintetasa de Ácido Aminolevulínico 1

ARNi: ARN de interferencia

ASGPR: Receptores de Asialoglicoproteína

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

CPH: Coproporfiria hereditaria

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

EQ-5D: EuroQol 5-Dimensions

HRQoL: Calidad de Vida Relacionada con la Salud

IGEC-K: Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty

INAHTA: International Network of Agencies for Health Technology Assessment

NICE: National Institute for Clinical Excellence

NRS: Numeric Rating Scale

PAI: Porfiria Aguda Intermitente

PBG: Porfobilinógeno

PCS: Physical Component Score

PHA: Porfiria Hepática Aguda

PICO: Población, Intervención, Comparador, Desenlaces

PPEQ: Cuestionario de Experiencia del Paciente con Porfiria

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PV: Porfiria Variegata

RSL: Revisiones Sistemáticas de la Literatura

SF-12: 12-Item Short Form Health Survey

# Resumen

## Introducción

Las porfirias son un grupo de trastornos metabólicos hereditarios caracterizados por deficiencias en las enzimas necesarias para la biosíntesis del hemo. Estas deficiencias llevan a la acumulación de precursores tóxicos, causando síntomas que afectan principalmente el sistema nervioso y la piel. Entre las porfirias hepáticas agudas (PHA), la porfiria aguda intermitente (PAI) es la más común y se caracteriza por ataques neuroviscerales agudos.

## Objetivo

Determinar la efectividad y seguridad del uso de givosirán para el tratamiento en personas con porfiria aguda hepática.

## Metodología

Se realizó una revisión sistemática rápida la búsqueda de literatura incluyó bases de datos como Medline, Embase, Google Scholar, y Clinical Trials. Se seleccionaron estudios que reportaran desenlaces de efectividad o seguridad con el uso de givosirán en personas con porfiria aguda hepática, publicados en inglés y español.

## Resultados

Se identificaron 3 revisiones sistemáticas de literatura y 2 reportes de un ensayo clínico. Los resultados indican que el givosirán es efectivo para reducir la frecuencia de ataques agudos en personas con porfiria hepática aguda (reducción del 74% en la tasa de ataques anuales en comparación con el placebo). Además, se observó una disminución en el uso de hemina y una mejoría en síntomas y en la calidad de vida de los pacientes. Los eventos adversos serios se reportaron en el 39% de los participantes (42% givosirán continuo y 37% en cruzado con placebo).

## Conclusiones

El givosirán es efectivo para reducir la frecuencia de ataques agudos en personas con porfiria hepática aguda mayores de 12 años con ataques recurrentes graves. Sin embargo, el 39% de los pacientes reportaron eventos adversos serios. La evidencia disponible proviene principalmente del estudio ENVISION, cuyos resultados han sido utilizados por NICE y CADTH para sus recomendaciones. Se requieren más estudios para evaluar la efectividad y seguridad a largo plazo.

**Palabras clave:** givosiran; Porphyrias, Hepatic

## Introducción

Las porfirias representan un grupo de trastornos metabólicos hereditarios multifactoriales que resultan de deficiencias en las enzimas necesarias para la biosíntesis del hemo, una molécula esencial en numerosos procesos biológicos. Estas deficiencias enzimáticas llevan a la acumulación de precursores tóxicos que pueden provocar una variedad de síntomas clínicos (agudos o crónicos), afectando varios sistemas, principalmente el sistema nervioso y la piel (1).

Existen diferentes tipos de porfirias (Ver Tabla 1). Entre las porfirias hepáticas agudas (PHA), la porfiria aguda intermitente (PAI) es la más común y se caracteriza por ataques neuroviscerales agudos que pueden ser potencialmente mortales si no se manejan adecuadamente. Otras porfirias hepáticas agudas incluyen la coproporfiria hereditaria (CPH) y la porfiria variegata (PV), cada una asociada con diferentes mutaciones enzimáticas que conducen a la acumulación de intermediarios específicos del hemo (2).

Tabla 1. Resumen clínico por tipos de porfirias

Tipo de Porfiria	Sitio del tejido	Manifestaciones Clínicas	Demografía
Porfiria por deficiencia de ALA dehidratasa	Hepático y eritropoyético	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síntomas gastrointestinales, neuropsiquiátricos y cardiovasculares extrahepáticos</li> </ul>	Muy rara, hombres de todas las edades
Porfiria aguda intermitente (PAI)	Hepático	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor abdominal agudo y severo, de horas a días</li> <li>Náuseas y vómitos</li> <li>Neuropatía autónoma y periférica</li> <li>Orina ámbar o rojiza</li> </ul>	Mujeres jóvenes (18 a 45 años)
Coproporfiria hereditaria (CPH)	Hepático y cutáneo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor abdominal subagudo y progresivo</li> <li>Neuropatía autónoma y periférica</li> <li>~20% con fotosensibilidad asociada que lleva a ampollas y fragilidad cutánea</li> </ul>	Hombres = mujeres
Porfiria variegata (PV)	Hepático y cutáneo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ampollas crónicas en la piel expuesta al sol, hiperpigmentación, hipertrichosis (edad adulta)</li> <li>Ataques neuroviscerales agudos y episódicos, incluyendo dolor abdominal y de espalda, estreñimiento</li> <li>Neuropatía autónoma y periférica, convulsiones fatales</li> </ul>	Pubertad a edad adulta, Mujeres > hombres
Porfiria eritropoyética congénita	Eritropoyético	<ul style="list-style-type: none"> <li>Orina rosada a rojo oscuro</li> <li>Anemia hemolítica</li> </ul>	Infancia temprana, Hombres = mujeres

Tipo de Porfiria	Sitio del tejido	Manifestaciones Clínicas	Demografía
Porfiria cutánea tarda	Cutáneo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampollas/ampollas en la piel expuesta al sol</li> <li>• Cicatrices, hipertrichosis, cambios esclerodermatosos</li> <li>• Orina marrón rojiza</li> <li>• Factores de riesgo incluyen alcohol, tabaco, exceso de estrógenos, infección crónica por HCV, hemocromatosis hereditaria</li> </ul>	Hombres de mediana edad (>40 años)
Protoporfiria ligada al X	Eritropoyético	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor agudo y severo, edema, prurito después de la exposición solar</li> <li>• No hay ampollas; liquenificación</li> <li>• Orina normal</li> <li>• Enfermedad hepática colestásica</li> </ul>	Infancia o niñez, Hombres > mujeres
Protoporfiria eritropoyética	Eritropoyético	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor severo y agudo, edema, prurito después de la exposición solar</li> <li>• No hay ampollas; liquenificación</li> <li>• Orina normal</li> <li>• Enfermedad hepática colestásica</li> </ul>	Infancia (1 a 3 años), Hombres = mujeres

Fuente: Traducido a partir de Majeed CN, Ma CD, Xiao T, Rudnick S, Bonkovsky HL. Spotlight on Givosiran as a Treatment Option for Adults with Acute Hepatic Porphyria: Design, Development, and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:1827-1845 <https://doi.org/10.2147/DDDT.S281631>

Particularmente, la porfiria hepática aguda se refiere a un grupo de enfermedades raras de causa genética, que producen defectos de la función de las enzimas involucradas en el metabolismo de una importante sustancia producida en el hígado, que se llama hemo. La incapacidad de producir cantidades adecuadas de hemo produce la acumulación de sustancias intermedias llamadas porfirinas y de unos precursores como el ácido delta aminolevulínico (ALA) y el porfobilinógeno (PBG). Clínicamente, se caracterizan por crisis de dolor neurovisceral potencialmente mortal y son incurables.

El manejo de las porfirias se centra en la prevención de los ataques agudos y la reducción de los niveles de precursores tóxicos. Tradicionalmente, el tratamiento de los ataques agudos ha incluido la administración intravenosa de hemina, que ayuda a suprimir la actividad de la ALAS1, la enzima limitante en la biosíntesis del hemo. Sin embargo, pueden existir complicaciones, como la sobrecarga de hierro y el desarrollo de flebitis en los sitios de infusión (3).

El desarrollo de nuevas terapias ha mejorado significativamente las opciones de tratamiento para los pacientes con porfiria hepática aguda. Un avance notable es el uso de ARN pequeños de interferencia (ANRip) como el givosirán (4). El cual se considera como un avance potencial al ser una alternativa menos invasiva, por lo

cual es importante actualizar la evidencia identificada previamente (5), con el fin de determinar la efectividad y seguridad del uso de este fármaco con base en la evidencia disponible actualmente.

CONFIDENCIAL

# 1 Objetivo

Determinar la efectividad y seguridad del uso de givosirán para el tratamiento en personas con porfiria aguda hepática.

# 2 Pregunta

¿Cuál es la efectividad y seguridad de del uso de givosirán para el tratamiento en personas con porfiria aguda hepática?

Tabla 2. Pregunta de investigación según la estructura PICO

<b>Población</b>	Personas con porfiria aguda hepática
<b>Intervención</b>	Givosirán
<b>Comparador(es)</b>	Tratamiento usual, placebo o no tratamiento.
<b>Desenlaces</b>	Ataques de porfiria aguda Mortalidad Dolor abdominal Calidad de vida Eventos adversos

Fuente: Elaboración propia

# 3 Descripción de la tecnología

Givosirán es una molécula sintética de ARN interferente pequeño (ARNip) dirigida contra la sintetasa de ácido aminolevulínico 1 (ALAS1), que se utiliza para tratar la PHA (3,4). Su función es reducir los niveles elevados de ARNm de ALAS1 en el hígado, disminuyendo así los niveles circulantes de los intermediarios neurotóxicos ácido aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG) (3), responsables de los ataques neuroviscerales agudos en la PHA (2)

Givosirán se administra por vía subcutánea una vez al mes (3,4) y se absorbe rápidamente, distribuyéndose principalmente al hígado gracias a su conjugación con N-acetilgalactosamina, que facilita su captación por los receptores de asialoglicoproteína en los hepatocitos (1,4).

La farmacocinética de givosirán es lineal y proporcional a la dosis, mostrando rápida absorción y eliminación tras la administración subcutánea (2) y alcanzando concentraciones máximas en plasma en un promedio de 3 horas y su metabolito activo AS(N-1)3' givosiran en 7 horas. La eliminación principal es a través de la orina (3).

El givosirán está indicado para el tratamiento de la PHA en varios países, incluyendo la Unión Europea y los EE.UU. La dosis recomendada es de 2.5 mg/kg una vez al mes administrada por inyección subcutánea (4).

## 4 Metodología

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida de acuerdo con las directrices del Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas del Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty (IGEC-K).

### 4.1 Búsqueda, tamización, selección y evaluación de evidencia

#### 4.1.1 Fuentes de información

La búsqueda de literatura se realizó en:

- Medline a través de Pubmed.
- Embase a través de embase.com
- Google Scholar
- Clinical Trials
- National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

#### 4.1.2 Búsqueda de información

Se realizó una búsqueda de Revisiones Sistemáticas de la Literatura (RSL) en Medline, Embase y Google Scholar. Adicionalmente, se complementó con búsqueda de evaluaciones de tecnología en INAHTA y otros documentos de directrices en NICE. Teniendo en cuenta potenciales limitaciones a partir de la evidencia de las RSL, se contempló realizar una búsqueda adicional de ensayos clínicos desde el 2021 hasta junio de 2024 en Medline, Embase y Clinical Trials. Las estrategias de búsqueda se reportan en el Anexo 1 y el proceso de búsqueda se reporta en el diagrama PRISMA en el Anexo 2.

Se realizaron búsquedas sobre aspectos regulatorios en la agencia nacional INVIMA, en registros de vitales no disponibles y por autorización de estudios clínicos. La búsqueda se realizó utilizando las diferentes denominaciones del producto y del fabricante.

#### 4.1.3 Criterios de elegibilidad

- Estudios que reportaran desenlaces de efectividad o seguridad con el uso de givosirán.
- Estudios realizados en personas con porfiria aguda hepática.
- Estudios publicados en inglés y español.

- Se priorizó la identificación de RSL, teniendo en cuenta los hallazgos de estudios secundarios, se contempló incluir consecutivamente Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA).

#### **4.1.4 Tamización, selección y extracción**

La tamización por título y resumen se realizó utilizando Rayyan; el proceso anterior, la selección por texto completo y la extracción de la información fue realizado por una revisora (NO).

#### **4.1.5 Evaluación de riesgo de sesgos**

La valoración de riesgo de sesgos se realizó por una revisora (NO) utilizando la herramienta de ROBIS, en el caso de RSL y Rob2 en el caso de ECA.

## **5 Resultados**

### **5.1 Búsqueda, tamización y selección**

Se realizó una búsqueda de RSL a partir de la cual se tamizaron por título y resumen 155 referencias de las cuales se escogieron 3 que cumplieron los criterios de elegibilidad: una RSL publicada por Patel y colaboradores en 2023 (6), una ETS del CADTH publicada en 2021 (7) y una guía de tecnología publicada por NICE en 2021 (8).

### **5.2 Evaluación de la calidad de los estudios**

De las RSL incluidas dos fueron calificadas con un riesgo de sesgo global no claro (7,8) y una con alto riesgo de sesgo (6). Ver Anexo 4.

### **5.3 Síntesis de la evidencia**

La RSL más reciente identificada fue publicada en 2023 por Patel y colaboradores (6), quienes incluyeron 13 artículos (3 ensayos clínicos y 10 artículos de revisión narrativa) que discutieron la efectividad y los efectos secundarios de givosirán en ataques agudos y recurrentes de PAI. Los ensayos clínicos fueron los reportes de distintas fases (I; I/II;III) del estudio ENVISION (9–11).

Por otro lado, la revisión de CADTH publicada en 2021 (7) tuvo como objetivo determinar los efectos beneficiosos y perjudiciales del givosirán para el tratamiento de la PHA en adultos. Esta revisión incluyó la evaluación de la eficacia clínica, la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), el uso de hemina, y la incidencia

de eventos adversos serios en los pacientes tratados con givosirán. Los ensayos clínicos fueron los reportes de distintas fases del estudio ENVISION (11-14).

La guía de NICE recomienda para tratar la PHA en adultos y jóvenes de 12 años o más con ataques recurrentes graves (4 o más en 12 meses), bajo condiciones comerciales específicas (8). La evidencia revisada incluye reportes del estudio ENVISION, teniendo en cuenta los resultados con seguimiento hasta los 18 meses (9,11,15).

En la búsqueda de ensayos clínicos se identificaron dos publicaciones que complementan el reporte de los resultados del estudio ENVISION (16,17). Teniendo en cuenta que los artículos identificados en ambas búsquedas corresponden a reportes de los resultados ENVISION, se extrajo la información reportada en las RSL y se complementó con las publicaciones elegidas en la segunda búsqueda. A continuación, se presenta una síntesis de las principales características y hallazgos del estudio. Los detalles se pueden consultar en el Anexo 5.

El estudio ENVISION es un ensayo clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de givosirán en pacientes con PHA con una fase de etiqueta abierta donde todos los participantes recibieron givosirán (excepto por un participante del grupo de givosirán que se retiró debido a un evento adverso para esta última fase).

Los criterios de inclusión del estudio requerían que los pacientes tuvieran un diagnóstico confirmado de PHA, con al menos dos ataques de porfiria en los últimos 6 meses que necesitaran hospitalización, visita urgente o tratamiento con hemina intravenosa. Se excluyeron pacientes con niveles elevados de enzimas hepáticas, función renal deteriorada, historia de alergias graves, infecciones, neoplasias, pancreatitis recurrente, embarazo o lactancia.

Los participantes fueron 94 pacientes, en un rango de edad entre 19 y 65 años, con un diagnóstico documentado de porfiria aguda intermitente (PAI), coproporfiria hereditaria (CPH), porfiria variegata (PV) o porfiria por deficiencia de ALA dehidratasa. La mayoría de los participantes eran mujeres (89%) y de raza blanca (78%).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir givosirán 2.5 mg/kg o un placebo, administrado subcutáneamente de forma mensual durante 6 meses en la fase doble ciego. Posteriormente, todos los pacientes fueron tratados con givosirán en una fase de etiqueta abierta durante hasta 30 meses más.

El principal desenlace del estudio fue la tasa anualizada de ataques (AAR) en pacientes con PAI. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con givosirán tuvieron una reducción del 74% (IC del 95%: 59% a 84%) durante el periodo del ensayo doble ciego; el efecto a favor de givosirán se mantuvo en el análisis por subgrupos (edad, raza, región, IMC, estado de profilaxis con hemina previa, tasas de ataques históricos, síntomas crónicos previos cuando no hay ataques). Los resultados

para los pacientes con PAH fueron similares y la reducción de la tasa de ataques se mantuvo en la fase de etiqueta abierta.

La proporción de pacientes con 0 ataques (por intervalo de 3 meses) aumentó a lo largo del estudio incluyendo el seguimiento durante la fase de etiqueta abierta, siendo respectivamente para los intervalos de los meses >3 a 6 y meses >33 a 36 del: 67% y 86% para el grupo de givosirán continuo, y del 24% y 92% para el grupo cruzado con placebo.

Por otro lado, el uso de hemina también disminuyó notablemente en el grupo de givosirán, la proporción de pacientes con 0 días de uso de hemina fue del 54% para el grupo de givosirán vs. 26% en el grupo placebo, durante el periodo doble ciego, y del 49% en ambos grupos de tratamiento durante la fase de etiqueta abierta.

En términos de calidad de vida, los pacientes tratados con givosirán mostraron mejorías en las puntuaciones de los componentes físico de la encuesta SF-12. También se observó una reducción consistente de dolor (la mediana de diferencia con respecto a la línea de base demostró un mayor cambio en el grupo de givosirán, aunque puede existir imprecisión ya que el IC al 95% incluyó el valor de no diferencia). Durante el periodo de etiqueta abierta se observaron mejorías en los puntajes a través del instrumento EQ-5D, aunque para los primeros seis meses no se identificó diferencia, esto pudo deberse a tiempo insuficiente para obtener todos los beneficios, teniendo en cuenta que interfieren otros factores como síntomas crónicos o psicológicos (8).

En cuanto a los eventos adversos, el 89% de los pacientes en el grupo de givosirán reportaron al menos un evento adverso, comparado con aproximadamente el 80% en el grupo placebo. Los eventos adversos más comunes fueron náuseas, reacciones en el sitio de inyección y dolor de cabeza. El 21% (n=10) de los pacientes con givosirán y el 9% (n=4) del grupo placebo experimentaron eventos adversos graves, incluyendo aumentos en los niveles de homocisteína y elevaciones de las transaminasas hepáticas. Se reportó una muerte en la fase de etiqueta abierta en el grupo de givosirán continuo.

Dentro de las limitaciones importantes de este estudio está la determinación de un desenlace compuesto como desenlace principal, si bien se define que hubo diferencias de manera global y los resultados de los componentes son consistentes a favor del givosirán, se identificó que no hubo diferencia estadística específicamente en la reducción de la tasa para los casos de los ataques que requirieron hospitalización.

Si bien no se identifica la determinación de un umbral clínicamente importante para la interpretación del desenlace principal, se refiere que los hallazgos para AAR fue clínicamente relevante (7,8).

Para abordar la multiplicidad en los desenlaces secundarios se hicieron los análisis de manera consecutiva de acuerdo al orden preestablecido en el protocolo, la falla en la prueba estadística para alguno de ellos no permitió el análisis de las siguientes, limitando la interpretabilidad de los resultados de algunas pruebas realizadas.

Hubo variabilidad de dosis en los pacientes estudiados, algunos recibieron dosis de 1.25mg/kg durante la fase de etiqueta abierta (placebo/givosirán n=17; givosirán/givosirán: 20) y se les incrementó la dosis a 2.5mg/kg a partir del mes 13-15 debido al mal control de la enfermedad (placebo/givosirán n=5; givosirán/givosirán: 6) (16).

Por otro lado, los hallazgos de la búsqueda de estudios en curso a través de Clinical Trials, arrojó seis protocolos registrados en Clinical Trials que corresponden al mismo patrocinador (Alnylam Pharmaceuticals) de los cuales uno corresponde al protocolo de un registro mundial de pacientes se está llevando a cabo para caracterizar la historia natural y el manejo clínico de los pacientes con PHA, y para caracterizar la seguridad y efectividad en el mundo real de givosirán y otras terapias PHA aprobadas:

Tabla 3. Protocolos registrados para givosirán en Clinical Trials

Número NCT	Título del Estudio	Estado del Estudio	Condiciones	Intervenciones	Tipo de Estudio
<a href="#">NCT04056481</a>	Expanded Access Protocol of Givosiran for Patients with Acute Hepatic Porphyria	Aprobado para mercado	Porfiria Hepática Aguda	Givosirán	Acceso expandido
<a href="#">NCT02949830</a>	A Study to Evaluate Long-term Safety and Clinical Activity of Givosiran (ALN-AS1) in Patient with Acute Intermittent Porphyria (AIP)	Completado	Porfiria Intermittente Aguda	Givosirán	De intervención
<a href="#">NCT03338816</a>	ENVISION: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyrias (AHP)	Completado	Porfiria hepática aguda Porfiria intermitente aguda Porfiria aguda Coproporfiria hereditaria (HCP) Porfiria variegada (VP) Porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa (ADP)	Givosirán Placebo	De intervención
<a href="#">NCT03505853</a>	A Study to Investigate the Interaction Between Givosiran and a	Completado	Porfiria intermitente aguda (PAI)	-Givosirán -Midazolam, cafeína, losartán,	De intervención

Número NCT	Título del Estudio	Estado del Estudio	Condiciones	Intervenciones	Tipo de Estudio
	5-probe Drug Cocktail in Patients With Acute Intermittent Porphyria (AIP)			omeprazol y dextrometorfano	
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02452372">NCT02452372</a>	A Phase 1 Study of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Intermittent Porphyria (AIP)	Completado	Porfiria intermitente aguda (PAI)	-Givosirán (ALN-AS1) -Solución salina normal estéril (NaCl al 0,9 %)	De intervención
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04883905">NCT04883905</a>	ELEVATE, a Registry of Patients with Acute Hepatic Porphyria (AHP)	Reclutamiento	Porfiria hepática aguda	Givosirán y otras terapias AHP aprobadas.	Observacional

Fuente: Clinical Trials. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/>

## 5.4 Aspectos regulatorios

- El 20 de noviembre de 2019, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó givosirán (GIVLAARI, Alnylam Pharmaceuticals, Inc.) para adultos con porfiria hepática aguda (PHA).
- En julio de 2024 INVIMA aprueba el uso de Givosirán (GIVLAARI®) bajo las siguientes indicaciones:  
*GIVLAARI® está indicado en pacientes adultos con porfiria hepática aguda (PHA) que han presentado en el año anterior al menos cuatro crisis que requieran hospitalización, atención de urgencias o administración de hemina intravenosa. este medicamento no está indicado para el tratamiento de crisis agudas. la continuidad del tratamiento con givosirán deberá evaluarse a los 12 meses y se continuará si se ha producido una reducción en la tasa de crisis anualizada.*

## 6 Conclusiones

- El givosirán es un tratamiento que podría ser efectivo para reducir la frecuencia de ataques agudos de las personas con PHA (mayores de 12 años con ataques graves recurrentes, que tuvieron al menos 2 ataques durante 6 meses y que necesitaron hospitalización, una visita médica urgente o hemo arginato intravenoso).
- El 39% de las personas que usaron givosirán reportaron eventos adversos serios dentro de los cuales se destacan relacionados con el tratamiento: el aumento en la homocisteína sanguínea, elevación de transaminasas, oclusión de la vena retiniana, reacciones en el sitio de inyección, pancreatitis,

empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, embolia pulmonar y tromboflebitis de la vena ilíaca derecha.

- La calidad de vida y manejo de síntomas crónicos como el dolor podrían mostrar beneficios; sin embargo, hay limitaciones en la certeza de la evidencia para estos desenlaces. Se requieren los resultados de estudios en curso para determinar la efectividad y seguridad a largo plazo.
- La evidencia disponible proviene principalmente del estudio ENVISION, los reportes de los resultados han sido tenidos en cuenta para los reportes realizados por NICE y CADTH.

CONFIDENCIAL

## 7 Consideraciones adicionales

- La porfiria hepática aguda afecta la vida de los pacientes, familia y cuidadores, por lo que la disminución de la frecuencia de ataques, la necesidad de hospitalización y de episodios de dolor son altamente valorados (8).
- A pesar de que la revisión de NICE no identificó comparación directa con el uso de hemo arginato profiláctico, este se asocia con una baja eficacia y frecuentes eventos adversos. Por otro lado, el trasplante de hígado está asociado con importantes consecuencias para la vida y riesgos para la salud (8).
- La revisión de literatura se realizó siguiendo una metodología de revisión rápida, por lo que tiene limitaciones como, por ejemplo, la restricción en las bases de datos consultadas y el uso exclusivo de publicaciones en español e inglés, lo que podría haber dejado fuera información importante.

## 8 Recomendaciones

- Se recomienda que la evaluación integral de los pacientes con porfiria hepática aguda (PHA) se realice bajo los principios del cuidado centrado en la persona, sustentada en una historia clínica completa y rigurosa que integre de forma explícita las necesidades multidimensionales del paciente.  
Asimismo, deberá fundamentarse en los principios de la práctica clínica basada en la evidencia, mediante el uso sistemático de herramientas diagnósticas validadas, protocolos estandarizados de seguimiento y metas terapéuticas claramente definidas, apoyadas en indicadores clínicos, funcionales y de calidad de vida.
- Se recomienda que todos los casos clínicos de porfiria hepática aguda (PHA) sean presentados y evaluados en el marco de una Junta Clínica Interdisciplinaria, conforme a los lineamientos establecidos en el Manual Metodológico para la Conformación de Juntas de Enfermedades Huérfanas (2024). Esta instancia deberá garantizar que cada caso sea presentado con toda la información pertinente que permita un análisis objetivo del estado clínico y funcional del paciente, así como de los criterios que sustentan la indicación terapéutica, delimitando de manera concreta las metas del tratamiento y el plan de seguimiento, en coherencia con los principios de la práctica clínica basada en la evidencia y el cuidado centrado en la persona.

### Población adulta

- El givosirán no está indicado para el manejo de crisis agudas de la PHA.
- En casos de crisis aguda de PHA, el manejo se debe realizar con hemina.
- Se recomienda el uso de givosirán, previo consentimiento informado, en personas adultas con porfiria hepática aguda (PHA) que han presentado en el año anterior al menos cuatro crisis que requieran hospitalización, atención de urgencias o administración de hemina intravenosa.
- En todos los casos que reciban terapia con givosirán, se recomienda realizar seguimiento estricto a los **12 meses de iniciada la terapia y cada 6 meses**

**de manera periódica** para evaluar resultados clínicos, seguridad (eventos adversos) y pertinencia de continuidad de la terapia en función del cumplimiento de los objetivos terapéuticos individuales.

#### **Población pediátrica**

- No se recomienda el uso de givosirán en población pediátrica al menos hasta que nueva evidencia soporte su uso, considerando el principio bioético de prevención y no maleficencia.

#### **Recomendaciones de investigación**

- Desarrollar estudios que permitan ampliar la evidencia en relación a manejo de síntomas crónicos y calidad de vida.
- Realizar un análisis económico con base en las características del contexto colombiano.

CONFIDENCIAL

## Bibliografía

1. Majeed CN, Ma CD, Xiao T, Rudnick S, Bonkovsky HL. Spotlight on givosiran as a treatment option for adults with acute hepatic porphyria: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2022;1827–45.
2. Ricci A, Ventura P. Givosiran for the treatment of acute hepatic porphyria. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2022 Apr 3;15(4):383–93. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2075848>
3. Scott LJ. Givosiran: First Approval. *Drugs* [Internet]. 2020;80(3):335–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01269-0>
4. Syed YY. Givosiran: A Review in Acute Hepatic Porphyria. *Drugs* [Internet]. 2021;81(7):841–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01511-3>
5. Centro de Evaluación de Evidencias para las Decisiones en Salud (CEEDS). Evaluación de Tecnología en Salud: Givosiran para el tratamiento de la porfiria hepática aguda con diagnóstico confirmado. 2021.
6. Patel P, Midha S, Shukla S, Dhamija D, Bello AO, Khan S. Evaluating the efficacy of a small interfering ribonucleic acid molecule, givosiran, in treating acute intermittent porphyria: a systematic review. *Cureus.* 2023;15(6).
7. CADTH. Givosiran (Givlaari): CADTH Reimbursement Review. *Can J Heal Technol* [Internet]. 2021;1(11). Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0679-Givlaari-combined-meta.pdf>
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Givosiran for treating acute hepatic porphyria [Internet]. Reino Unido; 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst16>
9. Sardh E, Harper P, Balwani M, Stein P, Rees D, Bissell D M, et al. Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Feb 7;380(6):549–58. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807838>
10. Kuter D, Keel S, Parker C, Rees DC, Stölzel U, Ventura P, et al. EIGHTEEN-MONTH INTERIM ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY OF GIVOSIRAN, AN RNAI THERAPEUTIC FOR ACUTE HEPATIC PORPHYRIA, IN THE ENVISION OPEN LABEL EXTENSION. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2021;43:S5–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921001577>
11. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró Paula A, Rees David C, Stölzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 11;382(24):2289–301. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913147>
12. Alnylam, Pharmaceuticals I. Clinical study report: Primary Analysis for ALN-

- AS1-003 (Givosiran) ENVISION: A Phase 3 Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled, Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hep. Cambridge (MA); 2019.
13. Alnylam Pharmaceuticals I. Clinical study report: ALN-AS1-001 Givosiran (ALN-AS1) A Phase 1, Single Ascending Dose, Multiple Ascending Dose, and Multidose Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Study of Subcutaneously Administered ALN-AS1 in Patients with Acute Hep. Cambridge (MA); 2018.
  14. Alnylam Pharmaceuticals I. Clinical study report: ALN-AS1-002 Interim 1 Givosiran (ALN-AS1) A Multicenter, Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Clinical Activity of Subcutaneously Administered ALN-AS1 in Patients with Acute Intermittent Porphyria who have. Cambridge (MA); 2019.
  15. Bonkovsky H, Bissell D, Sardh E. A phase 1/2 open-label extension study of givosiran, an investigational RNAi therapeutic, in patients with acute intermittent porphyria. [Presented at the International Congress on Porphyrins and Porphyrins (ICPP), 8–11 September 2019]. Milan, Italy; 2019.
  16. Kuter DJ, Bonkovsky HL, Monroy S, Ross G, Guillén-Navarro E, Cappellini MD, et al. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial. *J Hepatol* [Internet]. 2023 Nov 1;79(5):1150–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.013>
  17. Ventura P, Bonkovsky HL, Gouya L, Aguilera-Peiró P, Montgomery Bissell D, Stein PE, et al. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study. *Liver Int* [Internet]. 2022 Jan 1;42(1):161–72. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.15090>

# Anexos

## Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda

### Revisiones sistemáticas de la literatura

<b>Base de datos</b>	Medline a través de Pubmed
<b>Fecha de búsqueda</b>	29/05/2024
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2019-2024
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Revisiones sistemáticas
<b>Estrategia de búsqueda</b>	((("givosiran"[Supplementary Concept] OR "givosiran"[Title/Abstract]) AND ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "review"[Publication Type] OR "search*"[Title/Abstract])) AND (y_5[Filter]))
<b>Referencias identificadas</b>	44

<b>Base de datos</b>	Embase
<b>Fecha de búsqueda</b>	29/05/2024
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2019-2024
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Revisiones sistemáticas
<b>Estrategia de búsqueda</b>	('givosiran'/exp OR givosiran:ti,ab) AND ('systematic review'/de OR 'systematic review'/exp OR review:ti,ab OR search*) AND [2019-2024]/py
<b>Referencias identificadas</b>	105

<b>Base de datos</b>	Google Scholar
<b>Fecha de búsqueda</b>	29/05/2024
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2019-2024
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Revisiones sistemáticas Orden por relevancia
<b>Estrategia de búsqueda</b>	givosiran AND ("systematic review" OR "health technology assessment")
<b>Referencias identificadas</b>	30 primeros resultados

### Estudios primarios

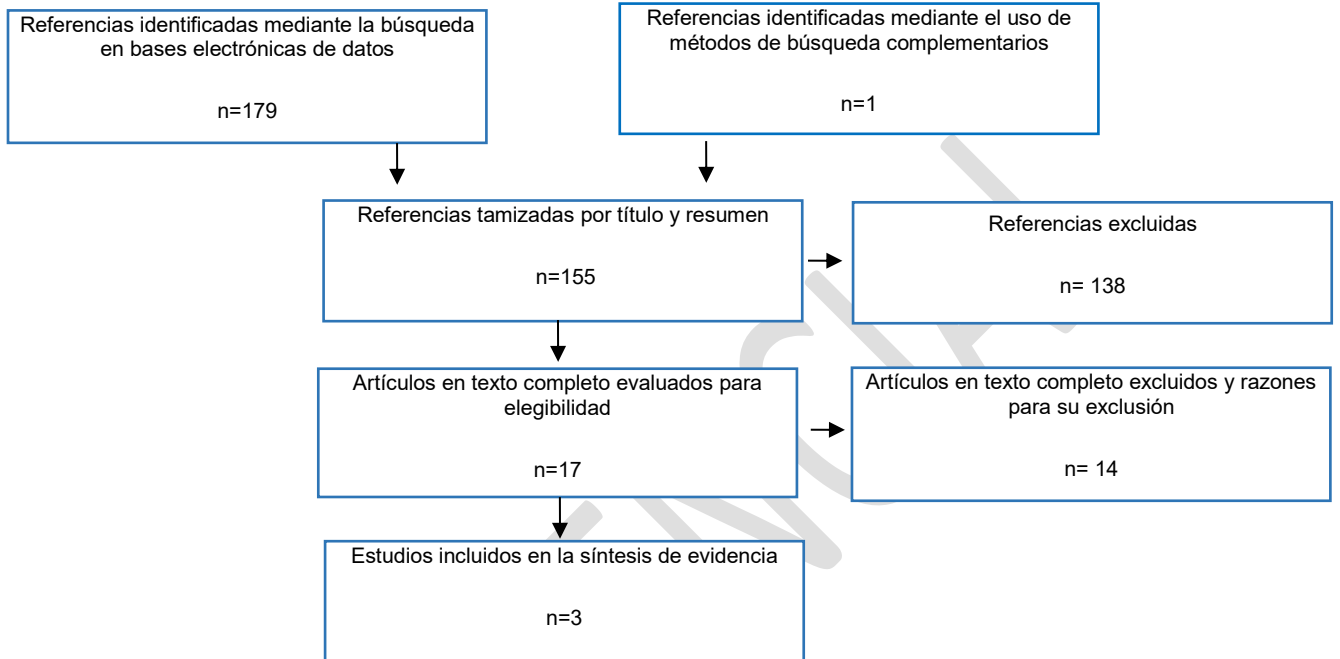
<b>Base de datos</b>	Medline a través de Pubmed
<b>Fecha de búsqueda</b>	14/06/2024
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2021-2024

<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ensayos clínicos y cohortes
<b>Estrategia de búsqueda</b>	("givosiran"[Title/Abstract] AND (((("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] OR "cohort"[Title/Abstract]) AND "2019/06/14 00:00":"3000/01/01 05:00"[Date - Publication])) AND (2021:2024[pdat])
<b>Referencias identificadas</b>	29

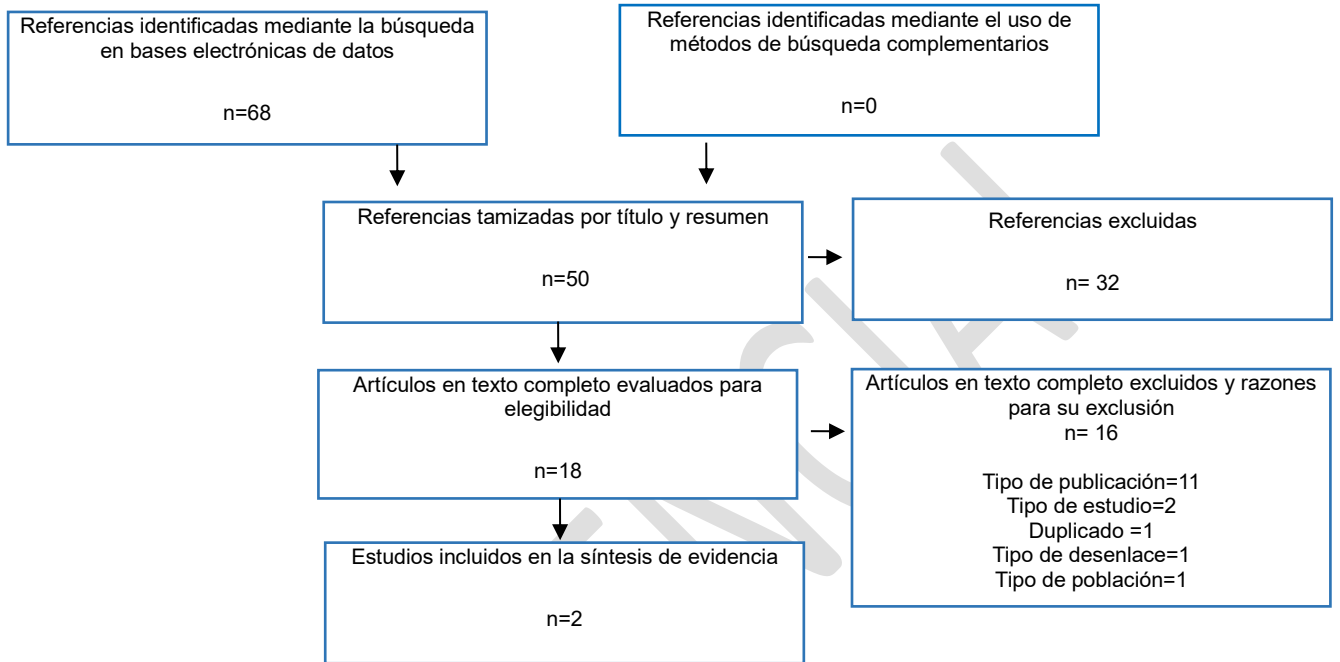
<b>Base de datos</b>	Embase
<b>Fecha de búsqueda</b>	17/06/2024
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2019-2024
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ensayos clínicos y cohortes
<b>Estrategia de búsqueda</b>	#1. 'givosiran'/exp OR 'givosiran' OR givosiran:ti,ab #2. #1 AND ('clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR trial:ti,ab OR cohort*) 3. #1 AND ('clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR trial:ti,ab OR cohort*) AND [2021-2024]/py
<b>Referencias identificadas</b>	39

## Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.

### Revisiones Sistemáticas



## Estudios primarios



## Anexo 3. Lista de estudios incluidos y excluidos

### Revisiones sistemáticas

#### Lista de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Título
1	Patel, 2023	Evaluating the Efficacy of a Small Interfering Ribonucleic Acid Molecule, Givosiran, in Treating Acute Intermittent Porphyria: A Systematic Review
2	CADTH, 2021	Givosiran (Givlaari)
3	NICE, 2021	Givosiran for treating acute hepatic porphyria

CONFIDENTIAL

## Lista de estudios excluidos texto completo

No.	Autor/Año	Título	Razón de exclusión
1	Balogun, 2023	The Hepatic Porphyrrias: Revealing the Complexities of a Rare Disease	Texto completo no disponible
2	Balwani, 2024	Case-based discussion of the acute hepatic porphyrias: Updates on pathogenesis, diagnosis and management	Tipo de publicación
3	Brito- Avô, 2023	Portuguese Consensus on Acute Porphyrrias: Diagnosis, Treatment, Monitoring and Patient Referral	Tipo de publicación
4	Kazamel, 2022	Pain in acute hepatic porphyrias: Updates on pathophysiology and management	Tipo de publicación
5	Majeed, 2022	Spotlight on Givosiran as a Treatment Option for Adults with Acute Hepatic Porphyria: Design, Development, and Place in Therapy	Tipo de publicación
6	Neeleman, 2020	Diagnostic and therapeutic strategies for porphyrias	Tipo de publicación
7	Petrides, 2022	Therapy Follows Diagnosis: Old and New Approaches for the Treatment of Acute Porphyrrias, What We Know and What We Should Know	Tipo de publicación

No.	Autor/Año	Título	Razón de exclusión
8	Ricci, 2022	Givosiran for the treatment of acute hepatic porphyria	Tipo de publicación
9	Scott, 2020	Givosiran: First Approval	Tipo de publicación
10	Syed, 2021	Givosiran: A Review in Acute Hepatic Porphyria	Tipo de publicación
11	Wang, 2021	Novel treatment options for acute hepatic porphyrias	Tipo de publicación
12	Wang, 2023	AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Acute Hepatic Porphyrias: Expert Review	Tipo de publicación
13	Wang, 2019.	Acute Hepatic Porphyrias: Review and Recent Progress	Tipo de publicación
14	Zübarioğlu, 2023	An Overview of Acute Hepatic Porphyrias: Clinical Implications, Diagnostic Approaches, and Management Strategies	Tipo de publicación

## Estudios primarios

### Lista de estudios incluidos

No.	Autor/Año	Título	Tipo de estudio
1	Kuter, 2023	Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial	ECA
2	Ventura, 2022	Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the	ECA

		randomized phase 3 ENVISION study	
--	--	-----------------------------------	--

### Lista de estudios excluidos texto completo

No.	Autor/Año	Título	Razón de exclusión
1	Bonkovsky, 2021	Clinical outcomes in patients with acute hepatic porphyria treated with givosiran who stopped hemin prophylaxis at study entry: A post-hoc analysis from the Phase 3 envision study through month 12	Tipo de publicación (abstract)
2	Bonkovsky, 2021	Efficacy and safety of givosiran in patients with acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the phase 3 envision randomized clinical trial	Tipo de publicación (abstract)
3	Deering, 2023	Clinical outcomes in patients with acute hepatic porphyria treated with givosiran who stopped hemin prophylaxis at study entry: post hoc analyses from the phase 3 ENVISION study through month 36	Tipo de publicación (abstract)
4	Kuter, 2021	Eighteen-month interim analysis of efficacy and safety of givosiran, an RNAi therapeutic for acute hepatic porphyria, in the envision open label extension	Tipo de publicación (abstract)
5	Kuter, 2021	Eighteen-month interim analysis of efficacy and safety of givosiran, an RNAi therapeutic for acute hepatic porphyria, in the ENVISION open label extension	Duplicado
6	Lee, 2024	A randomized, placebo-controlled study of givosiran in patients with acute hepatic porphyrias (ENVISION): Final (36-month) analysis of the Taiwan Cohort	Tipo de población (resultados específicos de la población taiwanés, se prioriza los resultados publicados para la población global)

No.	Autor/Año	Título	Razón de exclusión
7	Monroy, 2021	Reduction in pain during and between attacks in patients with acute hepatic porphyria treated with givosiran: A Post-Hoc analysis of the phase 3 ENVISION study	Tipo de publicación (abstract)
8	Sardh, 2023	Final results from a phase 1/2, 48-month, open-label extension study of givosiran in patients with acute intermittent porphyria	Tipo de publicación (abstract)
9	Thapar, 2022	Efficacy and safety of givosiran in patients with acute hepatic porphyria: 36-month results of the phase 3 ENVISION randomised clinical trial	Tipo de publicación (abstract)
10	Thapar, 2022	Efficacy and safety of givosiran in patients with acute hepatic porphyria: 36-month results of the phase 3 envision randomized clinical trial	Tipo de publicación (abstract)
11	Ventura, 2021	Eighteen-month interim analysis of efficacy and safety of givosiran, an rnai therapeutic for acute hepatic porphyria, in the envision open label extension	Tipo de publicación (abstract)
12	Wang, 2021	Disease burden in patients with acute hepatic porphyria: Experience from the phase 3 envision study	Tipo de publicación (abstract)
13	Wang, 2022	Disease burden in patients with acute hepatic porphyria: experience from the phase 3 ENVISION study	Tipo de desenlace
14	Wang, 2021	Disease burden in patients with acute hepatic porphyria: Experience from the phase 3 envision study	Tipo de publicación (abstract)
15	Poli, 2022	Givosiran in acute intermittent porphyria: A personalized medicine approach	Tipo de estudio
16	To-Figueras, 2021	Dysregulation of homocysteine homeostasis in acute intermittent	Tipo de estudio

No.	Autor/Año	Título	Razón de exclusión
		porphyria patients receiving heme arginate or givosiran	

#### Anexo 4. Valoración de riesgo de sesgos

##### ROBIS

Patel, 2023

**Título de la revisión: Evaluating the Efficacy of a Small Interfering Ribonucleic Acid Molecule, Givosiran, in Treating Acute Intermittent Porphyria: A Systematic Review**

**Autor principal y año de publicación: Patel, 2023**

#### Phase 2: Identifying concerns with the review process

<b>DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA</b>
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:
<p>1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria? Sin información</p> <p>1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question? Probablemente sí</p> <p>1.3 Were eligibility criteria unambiguous? Probablemente sí</p> <p>1.4 Were any restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)? Probablemente sí</p> <p>Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)? Sí</p>
<p>Concerns regarding specification of study eligibility criteria</p> <p>Alto</p> <p>Rationale for concern:</p>

No se identifica protocolo registrado, podrían especificarse desenlaces evaluados en los criterios de selección. Excluyeron literatura gris y artículos en idiomas distintos al inglés.

## **DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES**

Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):

2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?

Probablemente sí

2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?

Probablemente no

2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?

Probablemente sí

2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?

Sí

2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?

Sí

Concerns regarding methods used to identify and/or select studies

Bajo

Rationale for concern:

No se describe el uso de métodos complementarios de búsqueda. De acuerdo a las estrategias reportadas no se restringió la búsqueda por fecha, idioma o estado de publicación.

Refiere que, en caso de desacuerdo en la selección, la referencia se revisó por otros autores y se llegó a consenso.

## **DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL**

Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:

3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?

Probablemente no

- 3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?  
Probablemente no
- 3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?  
Probablemente no
- 3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?  
Probablemente sí
- 3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?  
Probablemente sí

Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies

Alto

Rationale for concern:

Con la información disponible no es posible saber si se involucró a dos investigadores en la extracción de la información.

La información extraída no incluye información completa para la interpretación de resultados. Hay un ensayo clínico para el que no se identifica la información de caracterización ni de resultados.

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS

Describe synthesis methods:

- 4.1 Did the synthesis include all studies that it should?  
No
- 4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?  
No
- 4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?  
Probablemente sí
- 4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?  
Probablemente sí
- 4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?

<p>Probablemente sí</p> <p>4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?</p> <p>Probablemente no</p>
<p>Concerns regarding the synthesis and findings</p> <p>Alto</p> <p>Rationale for concern:</p> <p>Hay un ensayo clínico para el que no se identifica la información de caracterización ni de resultados. No se reporta plan de análisis. Refiere alta heterogeneidad de las características de estudios incluidos, por lo que probablemente por esta razón no se realizó un análisis agregando la información. No se discutió las limitaciones en lo que ellos calificaron como "riesgo medio".</p>

---

Phase 3: Judging risk of bias

<b>RISK OF BIAS IN THE REVIEW</b>
Describe whether conclusions were supported by the evidence:
<p>A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?</p> <p>No</p> <p>B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered?</p> <p>Probablemente sí</p> <p>C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?</p> <p>No</p>
<p>Risk of bias in the review</p> <p>Alto</p> <p>Rationale for risk:</p> <p>No se identifica protocolo registrado, podrían especificarse desenlaces evaluados en los criterios de selección. Excluyeron literatura gris y artículos en idiomas distintos al inglés.</p> <p>No se describe el uso de métodos complementarios de búsqueda. De acuerdo a las estrategias reportadas no se restringió la búsqueda por fecha, idioma o estado de publicación.</p>

Con la información disponible no es posible saber si se involucró a dos investigadores en la extracción de la información.

La información extraída no incluye información completa para la interpretación de resultados. Hay un ensayo clínico para el que no se identifica la información de caracterización ni de resultados.

Hay un ensayo clínico para el que no se identifica la información de caracterización ni de resultados. No se reporta plan de análisis. No se discutió las limitaciones en lo que ellos calificaron como "riesgo medio".

## CADTH, 2021

**Título de la revisión:** CADTH Reimbursement Review Givosiran (Givlaari)

**Autor principal y año de publicación:** CADTH, 2021

### Phase 2: Identifying concerns with the review process

#### DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA

Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:

1.5 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?

Probablemente sí

1.6 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?

Sí

1.7 Were eligibility criteria unambiguous?

Probablemente sí

1.8 Were any restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?

No

Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?

No

Concerns regarding specification of study eligibility criteria

Bajo

Rationale for concern:

Se definieron con claridad los criterios. Probablemente se hayan basado en criterios preespecificados en un protocolo preliminar, no hay restricciones en los criterios de elegibilidad en relación a idioma o fecha.

## DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES

Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):

2.2 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?

Sí

2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?

Sí

2.6 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?

Sí

2.7 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?

No

2.85 Were efforts made to minimise error in selection of studies?

Sí

Concerns regarding methods used to identify and/or select studies

Bajo

Rationale for concern:

Se realizó la búsqueda en bases de datos electrónicas, literatura gris y fuente de información complementaria. Se reportan con claridad las estrategias de búsqueda utilizadas. Dos revisores independientes participaron en la selección.

## DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL

Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:

3.3 Were efforts made to minimise error in data collection?

Sin información

3.4 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?

Sí

<p>3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis? Probablemente sí</p> <p>3.6 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria? Probablemente no.</p> <p>3.7 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment? Sin información</p>
<p>Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies</p> <p>No claro</p> <p>Rationale for concern:</p> <p>No hay información suficiente para determinar si la extracción de información se hizo por dos revisores. Si bien se hace una valoración crítica de los estudios incluidos con elementos importantes, no se especifica el uso de una herramienta específica ni cuántas personas participaron de la valoración de riesgo de sesgos.</p>

<p>DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS</p>
<p>Describe synthesis methods:</p>
<p>4.1 Did the synthesis include all studies that it should? Sí</p> <p>4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained? Sin información</p> <p>4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies? Sí</p> <p>4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis? No aplica</p> <p>4.7 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses? No aplica</p> <p>4.8 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis? Probablemente sí</p>
<p>Concerns regarding the synthesis and findings</p>

Bajo

Rationale for concern:

Probablemente existe un protocolo que orientó la revisión; sin embargo, no se pudo tener acceso. Se considera riesgo bajo dado que solo se incluye un estudio por lo que la síntesis de resultados se considera que se abordó de manera detallada para este.

---

Phase 3: Judging risk of bias

RISK OF BIAS IN THE REVIEW

Describe whether conclusions were supported by the evidence:

D. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?

No

E. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered?

Sí

F. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?

No

Risk of bias in the review

No claro

Rationale for risk:

No hay información suficiente para determinar si la extracción de información se hizo por dos revisores. Si bien se hace una valoración crítica de los estudios incluidos con elementos importantes, no se especifica el uso de una herramienta específica ni cuántas personas participaron de la valoración de riesgo de sesgos. Probablemente existe un protocolo que orientó la revisión; sin embargo, no se pudo tener acceso.

Se definieron con claridad los criterios. Probablemente se hayan basado en criterios preespecificados en un protocolo preliminar, no hay restricciones en los criterios de elegibilidad en relación a idioma o fecha.

Se realizó la búsqueda en bases de datos electrónicas, literatura gris y fuente de información complementaria. Se reportan con claridad las estrategias de búsqueda utilizadas. Dos revisores independientes participaron en la selección.

**NICE, 2021**

**Título de la revisión: Givosiran for treating acute hepatic porphyria**

**Autor principal y año de publicación: NICE, 2021**

**Phase 2: Identifying concerns with the review process**

**DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA**

Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:

1.9 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?

Sin información

1.10 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?

Sí

1.11 Were eligibility criteria unambiguous?

Probablemente sí

1.12 Were any restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?

Probablemente sí

Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?

Sí

Concerns regarding specification of study eligibility criteria

Bajo

Rationale for concern:

Se definieron con claridad los criterios. No hay restricciones en los criterios de elegibilidad en relación a idioma o fecha. No se identifica un protocolo publicado previamente.

**DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES**

Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):

2.3	Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	Sí
2.2	Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Sí
2.9	Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	Sí
2.10	Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Sí
2.11	5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	No
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies		
Alto		
Rationale for concern:		
Se realizó la búsqueda en bases de datos electrónicas, literatura gris y fuente de información complementaria. Se reportan con claridad las estrategias de búsqueda utilizadas. Un revisor participó en la selección.		

DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL	
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:	
3.5	Were efforts made to minimise error in data collection?
	Sin información
3.6	Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?
	Probablemente sí
3.3	Were all relevant study results collected for use in the synthesis?
	Sí
3.8	Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?
	Probablemente sí
3.9	Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?

Sí
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies
Elija un elemento. No claro
Rationale for concern:
No hay información suficiente para determinar si la extracción de información se hizo por dos revisores. Se hace una valoración crítica de los estudios incluidos con elementos importantes, no se especifica el uso de una herramienta específica.

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS
Describe synthesis methods:
4.1 Did the synthesis include all studies that it should? Probablemente sí
4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained? Sin información
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies? Sí
4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis? No aplica
4.9 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses? No aplica
4.10 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis? Probablemente sí
Concerns regarding the synthesis and findings
Bajo
Rationale for concern:
Se considera riesgo bajo dado que solo se incluye un estudio por lo que la síntesis de resultados se considera que se abordó de manera detallada para este.

Phase 3: Judging risk of bias

<b>RISK OF BIAS IN THE REVIEW</b>	
Describe whether conclusions were supported by the evidence:	
G. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4? No	
H. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered? Sí	
I. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance? Sí	
Risk of bias in the review	
No claro	
Rationale for risk:	
Se definieron con claridad los criterios. No hay restricciones en los criterios de elegibilidad en relación a idioma o fecha. No se identifica un protocolo publicado previamente.	
Se realizó la búsqueda en bases de datos electrónicas, literatura gris y fuente de información complementaria. Se reportan con claridad las estrategias de búsqueda utilizadas. Un revisor participó en la selección.	
No hay información suficiente para determinar si la extracción de información se hizo por dos revisores. Se hace una valoración crítica de los estudios incluidos con elementos importantes, no se especifica el uso de una herramienta específica.	
Se considera riesgo bajo dado que solo se incluye un estudio por lo que la síntesis de resultados se considera que se abordó de manera detallada para este.	

**RoB2**

**ENVISION**

<b>Estudio</b>	ENVISION
<b>Desenlaces</b>	Ataque de porfiria (tasa anualizada)

<p><b>Proceso de aleatorización</b></p>	<p>Bajo  Los pacientes fueron asignados al azar 1:1 al fármaco del estudio o al placebo  La aleatorización se estratificó según el subtipo de porfiria hepática aguda, uso previo o no uso de profilaxis con hemina y una tasa de ataques anualizada alta o baja en los 12 meses anteriores.  La asignación se realizó a través de un sistema de respuesta interactiva (IRS) que le asignó un número de identificación al paciente.  Las características basales están balanceadas</p>
<p><b>Desviaciones de las intervenciones previstas</b></p>	<p>Bajo  El estudio fue doble ciego. Se mantuvo el cegamiento de la asignación a través del sistema de respuesta interactiva  Se hizo enmascaramiento de los viales.  El cegamiento y enmascaramiento se mantuvieron hasta el periodo de seguimiento de 6 meses  Se analizaron de acuerdo a como fueron aleatorizados los participantes.</p>
<p><b>Datos de resultado incompletos/faltantes (sesgo de desgaste)</b></p>	<p>Bajo  Todos los pacientes completaron el seguimiento a los 6 meses (periodo de doble cegamiento). Posteriormente, en la fase de etiqueta abierta un paciente no continuó y las pérdidas entre los grupos originales de los pacientes fue similar y &lt;20%. Se reportaron las razones de las pérdidas, aunque en algunos casos se reportaron como "otras causas".</p>
<p><b>Medición del resultado</b></p>	<p>Bajo  Se propuso este desenlace con base a literatura. El desenlace al ser compuesto puede presentar limitaciones en términos de la dificultad de determinar si algún componente en particular está teniendo efecto. Ambos grupos se midieron de manera similar. Hubo doble cegamiento</p>
<p><b>Selección del resultado informado</b></p>	<p>Algunas preocupaciones  Se refiere el protocolo que en términos generales se evidencia el cumplimiento del análisis preespecificado. Sin embargo, no se encuentran los análisis estadísticos de los componentes del desenlace, solo se muestra descriptivamente el comportamiento de cada elemento siendo favorable para givosirán en los tres casos.</p>
<p><b>Resumen del riesgo</b></p>	<p>Algunas preocupaciones</p>

CONFIDENCIAL

## Anexo 5. Extracción de información

<b>Identificador</b>	ENVISION
<b>Tipo de estudio</b>	El estudio ENVISION es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y doble ciego fase III. El diseño incluía un período de tratamiento doble ciego de 6 meses, seguido de una extensión etiqueta abierta de hasta 29 meses.
<b>Aspectos metodológicos</b>	Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 La aleatorización se estratificó según el subtipo de porfiria hepática aguda (porfiria aguda intermitente con una mutación identificada versus cualquier otro subtipo [coproporfiria hereditaria, porfiria variegada, porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa con una mutación identificada o porfiria hepática aguda sin una mutación identificada] ), uso previo o no uso de profilaxis con hemina y una tasa de ataques anualizada alta o baja en los 12 meses anteriores (<7 ataques [bajo] versus ≥7 ataques [alto] entre los pacientes que estaban recibiendo profilaxis con hemina al inicio del estudio y <12 ataques [bajos] versus ≥12 ataques [altos] entre aquellos que no estaban recibiendo profilaxis con hemina). Estudio doble ciego. Los viales fueron enmascarados
<b>Criterios de elegibilidad</b>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad mínima de 12 años.</li> <li>• Diagnóstico de PAI, CPH, PV, o porfiria por deficiencia de ALA dehidratasa, basado en características clínicas, niveles elevados de PBG o ALA (al menos 4 veces el límite superior normal) en el año previo al cribado, y evidencia genética de una mutación en un gen relacionado con porfiria.</li> <li>• Enfermedad activa con al menos 2 ataques de porfiria que requirieran hospitalización, visita urgente o tratamiento con hemina intravenosa en los 6 meses previos al cribado.</li> <li>• Disposición a abstenerse del uso profiláctico de hemina durante el ensayo.</li> <li>• Acceso venoso adecuado.</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niveles elevados de ALT (<math>\geq 2 \times</math> ULN), bilirrubina total (<math>&gt; 1.5 \times</math> ULN) o INR <math>&gt; 1.5</math>.</li> <li>• Función renal deteriorada (eGFR <math>&lt; 30</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• Historia de alergias, infecciones</li> <li>• Neoplasia maligna dentro de los 5 años anteriores a la selección, excepto carcinoma de células basales o de células escamosas de piel, <i>carcinoma in situ</i> de cuello</li> </ul>

	<p>uterino o carcinoma ductal de mama, que haya sido tratado con éxito.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia de pancreatitis recurrente o cirugía mayor planeada dentro de los 6 meses.</li> <li>• Embarazo, lactancia o planificación de embarazo.</li> </ul>
<p><b>Características de los participantes</b></p>	<p>Se estudiaron 94 pacientes en la fase III de doble ciego.          Grupo givosirán: 48          Grupo placebo: 46          Un participante del grupo de givosirán se retiró para la fase de etiqueta abierta.          Los participantes eran pacientes de 12 años o más.          Subtipos de AHP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Porfiria aguda intermitente (PAI): 95%</li> <li>• Porfiria variegata (PV): 2%</li> <li>• Coproporfiria hereditaria (CPH): 1%</li> <li>• PHA sin mutación identificada: 2%</li> </ul> <p>La mayoría de los participantes eran mujeres (89%) y de raza blanca (78% blancos, 16% asiáticos, 1% afroamericanos, 5% otros), con una media de edad de 37.5 años y un promedio de años de diagnóstico de 6.5 años (0.1-43.3).</p>
<p><b>Intervención y comparador</b></p>	<p><b>Fase doble ciego:</b> Los pacientes fueron aleatorizados para recibir givosirán 2.5 mg/kg o un placebo, administrado por vía subcutánea mensual durante 6 meses.</p> <p><b>Etiqueta Abierta (OLE):</b> Todos los pacientes que completaron la fase doble ciego fueron tratados con givosirán 2.5 mg/kg mensual durante un período adicional de hasta 30 meses. Aquellos que inicialmente recibieron placebo fueron cambiados a givosirán en esta fase.</p> <p>Durante la OLE, los pacientes recibieron givosirán subcutáneo 2,5 o 1,25 mg/kg mensualmente.</p> <p>La dosis podría aumentarse de 1,25 mg/kg a 2,5 mg/kg mensualmente en el mes 13 o después en aquellos que experimentaron un control inadecuado de la enfermedad con la dosis de 1,25 mg/kg.</p> <p>Se consideró un aumento de dosis si se cumplían los siguientes criterios:</p> <p>(1) se había demostrado la tolerabilidad de givosirán a 1,25 mg/kg una vez al mes basándose en que no se interrumpieron las dosis debido a elevaciones en las pruebas de función hepática (es decir, niveles de ALT &gt;5 × LSN, cuando el paciente estaba asintomático y no había una causa alternativa; dosis se suspendió por niveles de ALT &gt;8 × LSN) al nivel de dosis de 1,25 mg/kg una vez al mes y no hubo problemas de seguridad significativos debido a otros EA que impidieron que el</p>

	<p>paciente recibiera una dosis más alta de givosirán, según lo juzgaron el investigador y el patrocinador;</p> <p>(2) los niveles de ALA en orina no se mantuvieron establemente en o por debajo del LSN o fueron inducibles;</p> <p>(3) el paciente tuvo una respuesta clínica inadecuada (p. ej., ataques irruptivos o síntomas crónicos continuos), según el criterio del investigador. Tras la implementación de una modificación posterior del protocolo, a todos los pacientes que recibieron 1,25 mg/kg de givosirán una vez al mes y que no presentaban elevaciones continuas de transaminasas clínicamente relevantes se les aumentó la dosis a 2,5 mg/kg de givosirán una vez al mes basándose únicamente en la tolerabilidad, sin ningún criterio para la reducción del ALA o actividad clínica.</p>
<p><b>Definición de desenlaces</b></p>	<p><b>Tasa anualizada de ataques (AAR):</b> número anualizado de ataques de porfiria que requieren hospitalización, visita urgente al sistema de salud, o tratamiento con hemina intravenosa en casa.</p> <p><b>Uso de hemina:</b> número anualizado de días en los que los pacientes recibieron tratamiento con hemina.</p> <p><b>Calidad de vida</b>  A través de SF-12 Health Survey (SF-12): encuesta de 12 ítems que mide dos componentes principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Componente Físico (PCS <i>Physical Component Score</i>):</b> evalúa la función física, el dolor corporal y la salud general.</li> <li>• <b>Componente Mental (MCS <i>Mental Component Score</i>):</b> evalúa el bienestar emocional, la función social y la salud mental.</li> </ul> <p>El componente PCS fue contemplado como desenlace secundario. Los resultados de otros instrumentos (EQ-5D-5L-<i>EuroQol 5-Dimensions 5-Levels questionnaire</i>, y PGIC <i>Patient Global Impression of Change</i>) fueron reportados de manera exploratoria.</p> <p><b>Actividades de la vida diaria:</b> a través del Cuestionario de experiencia del paciente con porfiria (PPEQ) es un conjunto de preguntas para evaluar la experiencia del tratamiento y los impactos en la vida del paciente que no se recogen en las otras evaluaciones de calidad de vida.</p> <p><b>Manejo de síntomas:</b> cambio en las evaluaciones autoinformadas de dolor, fatiga y náuseas basadas en <i>numeric rating scale</i> (NRS).</p>

	<p><b>Niveles urinarios de ALA y PBG:</b> concentraciones de ácido delta-aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG) en la orina</p> <p><b>Eventos adversos:</b> cualquier efecto indeseable experimentado por los pacientes durante el estudio.</p> <p><b>Eventos adversos serios:</b> eventos adversos que resultan en muerte, ponen en peligro la vida, requieren hospitalización, o causan discapacidad o incapacidad significativa</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Mediana de la tasa anualizada de ataques (AAR):</b></p> <p><i>Doble ciego (6 meses):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Givosirán mostró una mediana de AAR de 1.0 (RIQ: 0.0 a 6.2) ataques, comparado con 10.7 (RIQ: 2.2 a 26.1) en el grupo placebo. Diferencia relativa del 90%.</li> </ul> <p>PAI: La tasa media anualizada de ataques de porfiria en personas del grupo givosirán fue de 3.2 (IC 95%, 2.3 a 4.6) en el grupo de givosirán y de 12.5 (IC 95%, 9.4 a 16.8) en el grupo placebo. Esto representa una reducción del 74% (IC del 95%: 59% a 84%) en la tasa de ataques de porfiria para el grupo de givosirán en comparación con el grupo placebo (razón de tasa = 0.26; IC 95%, 0.16 a 0.41; P &lt; 0.001).</p> <p>PAH: La razón de tasa anualizada fue de 0.27 (IC 95%, 0.17 a 0.43; P &lt; 0.001).</p> <p><u>Análisis por componentes del desenlace AAR (7):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La AAR media cuando solo se consideran los ataques que requirieron hospitalización fue de 1,65 (IC del 95 %: 0,98 a 2,78) y 3,21 (IC del 95 %: 0,98 a 5,20) para los pacientes de los grupos de givosirán y placebo, respectivamente. Esto correspondió a una razón de tasas de 0,51 (IC del 95 %, 0,25 a 1,04) o una reducción de la tasa del 49% (IC del 95%: -4% a 75%) en los ataques de porfiria que requirieron hospitalización.</li> <li>El AAR medio para los ataques que requirieron una visita de atención médica urgente fue de 1,22 (IC del 95 %: 0,73 a 2,05) y 7,53 (IC del 95 %: 5,13 a 11,05) para los pacientes de los grupos de givosirán y placebo, respectivamente, lo que corresponde a una reducción de tasa del 84 % (razón de tasas = 0,16; IC del 95 %: 0,09 a 0,31).</li> <li>Un total de 3 ataques requirieron la administración de hemina intravenosa en casa para los pacientes del grupo</li> </ul>

de givosirán, mientras que 32 ataques requirieron hemina IV para los pacientes del grupo de placebo.

*Etiqueta abierta (hasta 36 meses):*

- La mediana de AAR fue de 0.4 en ambos grupos (givosirán continuo y grupo crossover).
- La proporción de pacientes con 0 ataques (por intervalo de 3 meses) aumentó a lo largo del estudio. En el grupo de givosirán continuo, el 67% de los pacientes estuvieron libres de ataques en los meses >3 a 6, y el 86% estuvieron libres de ataques en los meses >33 a 36. En el grupo cruzado con placebo, el 24% de los pacientes estuvieron libres de ataques en los meses >3 a 6, y el 92% estuvieron libres de ataques en los meses >33 a 36.
- La proporción de pacientes que tuvieron al menos un ataque después de los primeros 6 meses de tratamiento con givosirán fue del 36% (17/47) en el grupo de givosirán continuo (durante los meses 7 a 36) y del 41 % (19/46) en el grupo de placebo (durante los meses 13 a 36).

**Uso de hemina:**

*Doble ciego (6 meses):*

- En pacientes con PAH, la media de días anualizados de uso de hemina en los grupos de givosirán y placebo fue de 7,4 días (IC del 95%, 4,5 a 12) y 28,4 días (IC del 95%, 17,4 a 46,2), respectivamente. Razón de tasas de 0,26 (IC del 95 %, 0,13 a 0,52; P 0,0002\*).
- En pacientes con PAH, el 54 % de los pacientes del grupo de givosirán y el 26% de los pacientes del grupo de placebo informaron cero días de uso de hemina durante el período de tratamiento de 6 meses.
- En pacientes con PAI, la media de días anualizados de uso de hemina en los grupos de givosirán y placebo fue de 6,8 días (IC del 95%, 4,2 a 10,9) y 29,7 días (IC del 95%, 18,4 a 47,9), respectivamente. Esto correspondió a una reducción de la tasa del 77 % en los días de uso de hemina para givosirán en comparación con el placebo según una razón de tasas de 0,23 (IC del 95 %, 0,11 a 0,45; P < 0,001).
- En pacientes con PAI, el 54 % de los pacientes del grupo de givosirán y el 23% de los pacientes del grupo de placebo informaron cero días de uso de hemina durante el período de tratamiento de 6 meses.

*Etiqueta abierta (hasta 36 meses):*

- Desde el período doble ciego hasta el período de etiqueta abierta: la mediana anualizada de días de uso de hemina se mantuvo baja en el grupo de givosirán continuo (0 a 0,4) y disminuyó en un 97 % en el grupo cruzado con placebo (16,2 a 0,4).
- La proporción de pacientes con 0 días de uso de hemina fue del 49 % en ambos grupos de tratamiento (givosirán continuo, 23/47; cruzado con placebo, 22/45)

**Calidad de Vida (SF-12):**

*Doble ciego (6 meses):*

- El cambio desde el inicio en la puntuación PCS en el mes 6 fue una media MC de 5,37 (IC del 95 %, 3,05 a 7,69) para el grupo de tratamiento con givosirán y 1,43 (IC del 95 %, -1,00 a 3,86) para el grupo placebo.
- Diferencia en media MC givosirán-placebo: 3,94 (IC del 95 %, 0.59 a 7.29 p = 0,0216\*\*)

*Etiqueta abierta (hasta 36 meses):*

- Givosirán continuo: desde el inicio hasta el mes 6 y el mes 36, respectivamente, las puntuaciones de PCS en el grupo de mejoraron en 5.1 y 8.6 puntos y las puntuaciones de MCS mejoraron en 3,6 y 8,1 puntos.
- Grupo cruzado con placebo: las puntuaciones de PCS mejoraron en 1.7 y 9.4 puntos y las puntuaciones de MCS mejoraron en 0.4 y 3.2 puntos.

**EQ-5D-5L**

*Doble ciego (6 meses)(8):*

Los resultados se asignaron al EQ-5D-3L para obtener valores de utilidad. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento a los 6 meses (cambio de la media de mínimos cuadrados desde el inicio en la escala analógica visual: givosiran 6,8, placebo 2,8; diferencia de tratamiento 4,0, IC del 95%: -3,3 a 11,4).

*Etiqueta abierta (hasta 36 meses):*

Se observaron mejoras continuas con el tratamiento con givosirán en las puntuaciones medias del elemento de la escala analógica visual del cuestionario relacionado con la salud EQ-5D (EQ-VAS). Los cambios medios desde el inicio en el mes 6 y el mes 36 fueron 5,2 y 18,9, respectivamente, en el grupo

de givosiran continuo, y -1,3 y 9,9, respectivamente, en el grupo cruzado con placebo.

### **Actividades diarias (PPEQ)**

*Doble ciego (6 meses):*

- Un mayor porcentaje de pacientes que recibieron givosirán respondieron "mucho mejor" o "siempre" en comparación con aquellos que recibieron placebo.
- Específicamente en pacientes con PAI, entre el 33% y el 36% de los pacientes en el grupo de givosirán respondieron "mucho mejor" en las preguntas 1 a 7, en comparación con el 6% al 14% en el grupo de placebo.

### **Manejo de síntomas**

*Doble ciego (6 meses):*

#### **Dolor:**

- **Cambio en la peor puntuación diaria de dolor:**
  - En pacientes con PAI, la diferencia en la media de los mínimos cuadrados (LS) del área bajo la curva (AUC) del cambio desde la línea base en las puntuaciones promedio semanales de dolor diario más intenso a los 6 meses fue de -12.7 (95% CI, -25.5 a 0.16; P = 0.053) en pacientes con AIP. Una reanálisis post hoc utilizando una prueba no paramétrica mostró una mediana de la AUC del cambio de -10.07 (95% CI, -22.83 a 0.94; P = 0.0455) para givosirán comparado con placebo.
  - En pacientes con PHA, la diferencia en la mediana entre los grupos fue de -9.39 (95% CI, -21.02 a 1.22; P = 0.0613\*) para givosirán comparado con placebo.

#### **Fatiga:**

- **Cambio en la peor puntuación diaria de fatiga:**
  - En pacientes con PAI, la media de los mínimos cuadrados (LS) de la AUC del cambio desde la línea base en las puntuaciones promedio semanales de fatiga diaria más intensa a los 6 meses fue de -11.15 (95% CI, -20.10 a -2.20) para givosirán y -4.21 (95% CI, -13.53 a 5.12)

para el grupo placebo. La diferencia entre grupos fue de -6.94 (95% CI, -19.84 a 5.96; P = 0.2876\*\*).

- En pacientes con PHA, la diferencia entre los grupos fue de -6.79 (95% CI, -19.09 a 5.51; P = 0.2759\*) para givosirán comparado con placebo.

#### **Náuseas:**

- **Cambio en la peor puntuación diaria de náuseas:**

- La media de los mínimos cuadrados (LS) de la AUC del cambio desde la línea base en las puntuaciones promedio semanales de náuseas diarias más intensas a los 6 meses fue de 1.5 (95% CI, -5.1 a 8.1) en el grupo de givosirán y -4.0 (95% CI, -10.9 a 2.9) en el grupo placebo, con una diferencia entre grupos de 5.5 (95% CI, -4.0 a 15.0; P = 0.2532\*).
- En pacientes con PHA, la diferencia entre los grupos fue de 4.6 (95% CI, -4.66 a 13.84; P = 0.3266\*) para givosirán comparado con placebo.

#### **Niveles de ALA en**

*Doble ciego (6 meses):*

- **Mes 3:**

- Pacientes con PAI: diferencia entre grupos: -18.21 mmol/mol Cr (95% IC, -22.3 a -14.2; P < 0.001)
- Pacientes con PHA: diferencia entre grupos: -17.64 mmol/mol Cr (95% IC, -21.55 a -13.73; P < 0.001\*)

- **Mes 6:**

- Pacientes con PAI: diferencia entre grupos: -19 mmol/mol Cr (95% IC, -26.0 a -12.2; P < 0.001)
- Pacientes con PHA: diferencia entre grupos: -18.35 mmol/mol Cr (95% IC, -24.92 a -11.78; P < 0.001\*)

#### **Niveles de PBG:**

- **Mes 6:**

- Pacientes con PAI: diferencia entre grupos: - 36.20 mmol/mol Cr (95% IC, -49.71 a -22.7; P < 0.001)
- Pacientes con PHA: diferencia entre grupos: - 35.25 mmol/mol Cr (95% IC, -48.13 a -22.36; P < 0.001\*)

*Etiqueta abierta (hasta 36 meses):*

- El tratamiento continuo con givosirán condujo a una reducción sostenida de los niveles medios de ALA y PBG en orina.

**Eventos adversos**

*Doble ciego (6 meses):*

Pacientes con PAI:

- El 89% (n=41) de los pacientes que recibieron givosirán reportaron al menos un evento adverso (AE), en comparación con el 81%(n=35) de los pacientes que recibieron placebo. Similar a los pacientes con PHA (90% vs 80%).
- Los eventos adversos más frecuentemente reportados para givosirán incluyeron náuseas (28% vs. 12%), reacciones en el sitio de inyección (17% vs. 0%), dolor de cabeza (13% vs. 16%), infección del tracto urinario (7% vs. 14%) y pirexia (2% vs. 14%). Fueron también los más frecuentes en pacientes con PHA.
- En pacientes con PAI, el 17% (n=8) de los pacientes en el grupo de givosirán y el 9% (n=4) en el grupo de placebo reportaron al menos un evento adverso serio durante el período de tratamiento de 6 meses. En pacientes con PHA, estos porcentajes fueron del 21% (n=10) para givosirán y del 9% (n=4) para placebo. Las infecciones se reportaron más frecuentemente en el grupo placebo (n=3); se reportó en el grupo de givosirán: 2 casos de enfermedad renal crónica y un caso de hipoglucemia, depresión mayor, asma y procedimientos quirúrgicos o médicos para el manejo del dolor.

*Etiqueta abierta (hasta 36 meses):*

- El 97% de los pacientes (91 de 94) experimentaron al menos un evento adverso.
- Los más comunes fueron reacciones en el sitio de inyección (39%) y náuseas (37%).
- Eventos adversos serios se reportaron en el 39% (42% givosirán continuo y 37% en cruzado con placebo) de

	<p>los pacientes, de estos se identificaron 10 relacionados con el tratamiento, que incluyen aumentos en la homocisteína sanguínea, elevación de transaminasas, oclusión de la vena retiniana, reacciones en el sitio de inyección, pancreatitis, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, embolia pulmonar y tromboflebitis de la vena ilíaca derecha.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuatro pacientes discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento en el grupo en el grupo cruzado con placebo, mientras que fueron 2 en el grupo givosirán continuo.</li> <li>• Eventos adversos hepáticos (19%): se reportaron en el 19% de los pacientes en el grupo de givosirán continuo y en el 20% en el grupo de placebo. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ El 11% de los pacientes tuvieron niveles de ALT &gt;3 veces el límite superior de lo normal (ULN) y el 3% tuvieron niveles de ALT &gt;5 veces ULN, resolviéndose generalmente con el tiempo.</li> </ul> </li> <li>• Eventos adversos renales (22%): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Se observaron en el 25% de los pacientes en el grupo de givosirán continuo y en el 20% en el grupo cruzado de placebo.</li> </ul> </li> <li>• Elevación de homocisteína (16%): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 13% para givosirán continuo y del 20% para cruzado con placebo.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Mortalidad</b> Se reportó una muerte en la fase de etiqueta abierta en el grupo de givosirán continuo.</p>
<b>Seguimiento</b>	<p>Doble ciego: Todos completaron el seguimiento de los 6 meses. Etiqueta abierta: Placebo/givosirán: 8 salieron del estudio (3 por eventos adversos, 1 por embarazo, no cumplimiento del tratamiento, decisión del médico y 2 por otras razones). Givosirán/givosirán: 6 salieron del estudio (1 muerte, 1 embarazo y 4 por otras causas).</p>

\*Valor p no ajustado por multiplicidad \*\*El valor de P no se puede interpretar debido a una falla previa en la estrategia de prueba jerárquica. Siglas: LSN: límite superior de normalidad; ALA: ácido delta-aminolevulínico