

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## GIVLAARI (GIVOSIRAN)

*Tratamento de porfiria hepática aguda (PHA) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos*

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

16/10/2023

Givlaari (Givosiran)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 29/09/2023

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Givosiran

**Nome do medicamento:** Givlaari

**Apresentação:** 1 Unidade, Solução injetável, 189 mg/ml, nº registo 5794144

**Titular da AIM:** Alnylam Netherlands B.V.

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Tratamento de porfiria hepática aguda (PHA) em adultos, com pelo menos duas crises agudas de porfiria com necessidade de hospitalização, episódio de urgência ou tratamento com heme domiciliário nos últimos 6 meses.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Givlaari (Givosiran) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público no *Tratamento de porfiria hepática aguda (PHA) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.*

Face ao comparador Melhores cuidados de suporte o medicamento apresentou prova de valor terapêutico acrescentado *major* nos doentes adultos com porfiria hepática aguda, com pelo menos duas crises agudas de porfiria com necessidade de hospitalização, episódio de urgência ou tratamento com heme domiciliário nos últimos 6 meses.

**RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO:** a utilização é restringida aos doentes adultos com porfiria hepática aguda (PHA), com pelo menos duas crises agudas de porfiria com necessidade de hospitalização, episódio de urgência ou tratamento com heme domiciliário nos últimos 6 meses.

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Givlaari (Givosiran), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado o seu financiamento.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

As porfirias hepáticas agudas referem-se a um grupo de 4 doenças metabólicas hereditárias: porfiria aguda intermitente (a mais comum), porfiria variegata, coproporfiria hereditária, e deficiência da desidratase do ácido delta-aminolevulínico. Cada subtipo resulta de uma deficiência enzimática diferente na via de biossíntese do grupo heme. Estas deficiências provocam a acumulação de precursores de porfirinas no fígado (ácido delta-aminolevulínico, ALA e porfobilinogéneo, PBG) e também, no caso da porfiria variegata e da coproporfiria hereditária, numa acumulação de porfirinas resultando em manifestações cutâneas.

As porfirias hepáticas agudas são doenças hereditárias monogénicas, transmitidas de forma autossómica dominante (exceto a deficiência hereditária do ácido delta-aminolevulínico que é autossómica recessiva). Na maioria dos países europeus, a prevalência das porfirias hepáticas agudas é de cerca de 1/75,000. A prevalência das porfirias agudas em Portugal é desconhecida. No entanto, assumindo a taxa europeia, e considerando os censos de 2011, que referem 10.562.178 habitantes, Portugal teria cerca de 141 casos de porfiria aguda. Em 80% dos casos os doentes são do sexo feminino, a maioria com idade entre os 20 e 45 anos. No entanto, cerca de 90% dos doentes afetados nunca experienciam um ataque, e apenas 5% sofre de ataques recorrentes, pelo que o número de doentes candidatos a terapêutica profilática seria de cerca de 7 em Portugal. No entanto, os ataques agudos podem ser graves e ocasionalmente resultam em dano neurológico permanente ou morte.

Relativamente às manifestações clínicas, as porfirias hepáticas agudas podem ser acompanhadas por ataques neuroviscerais que aparecem como dor abdominal intensa (em 85-95% dos casos) por uma ou duas semanas, sintomas neurológicos (fraqueza muscular, perda sensorial ou convulsões) e sintomas psicológicos (irritabilidade, ansiedade, alucinações auditivas ou visuais, confusão mental).

Os ataques podem ser precipitados por exposição a um fator que aumenta o fluxo da via de biossíntese do grupo heme, com acumulação consequente de derivados neurotóxicos. Os factores precipitantes mais comuns são os fármacos. Outros factores incluem infecção, tabaco, álcool, redução de aporte calórico e variação nos níveis de hormonas sexuais (especialmente progesterona).

A maioria dos doentes recupera totalmente dos ataques; menos de 5% sofre de ataques recorrentes, e estes estão frequentemente associados ao ciclo menstrual nas mulheres. Na maioria dos casos, a doença permanece assintomática durante toda a vida adulta e raramente é progressiva.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O givosiran é um uma cadeia pequena de dupla-hélice de RNA que interfere com a degradação do mRNA da aminolevulinato-sintase 1 (ALAS1) nos hepatócitos através de interferência com o RNA. Isto resulta na redução dos níveis de mRNA da ALAS1 e como tal causa uma diminuição dos intermediários neurotóxicos ácido aminolevulínico (ALA) e porfobilinogénio (PBG), que são considerados os mediadores mais relevantes dos ataques agudos de porfiria. É administrado numa dose mensal de 2.5 mg/kg por via subcutânea.

Quando um ataque agudo é confirmado, é necessário um tratamento urgente com uma injeção de hemina humana e/ou perfusão de carboidratos. O seguimento inclui a prevenção de ataques através da evicção de factores causais e a protecção da pele da luz nos casos de manifestações cutâneas. Nalgumas doentes com ataques recorrentes associados com o ciclo menstrual pode ser indicada terapêutica com análogos de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH). Noutros casos são usadas injeções profiláticas de hemina. Nos casos mais graves, pode estar indicado o transplante hepático.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com porfiria hepática aguda (PHA)	Givosiran	Melhores cuidados de suporte

## Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<i>Givosiran</i> Dose: 2,5 mg/kg uma vez por mês, administrada via injeção subcutânea. Terapêutica a realizar ao longo da vida do doente.
	Medicamento comparador	NA
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação Atribuída	Classificação da importância das medidas
<b>Medidas de eficácia</b>		
Melhoria da classificação numa escala validade para avaliação de qualidade de vida	9	Crítico
Melhoria dos sintomas crónicos associados (dor, náuseas, fadiga)	8	Crítico
Redução do número de episódios de porfíria hepática aguda	7	Crítico
Incidência de doença renal crónica	7	Crítico
Redução da quantidade de hemina administrada nos episódios agudos de porfíria quando comparado com a avaliação basal	5	Importante
<b>Medidas de Segurança</b>		
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítico
Taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos	7	Crítico
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo ENVISION <sup>(1)</sup>

### Lista de estudos excluídos da avaliação:

- Não foram excluídos estudos

### Estudos incluídos na análise

- Estudo ENVISION <sup>(1)</sup>

Ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, duplamente oculto e controlado por placebo com um período de extensão para avaliar a eficácia e a segurança do Givosiran em doentes com porfirias hepáticas agudas.

#### *Critérios de Inclusão*

Os critérios de inclusão dos estudos incluíam:

- Idade  $\geq 12$  anos;
- Diagnóstico documentado de PAI, CPH, PV ou PDA com base nas características clínicas, incluindo pelo menos uma avaliação da concentração urinária ou plasmática de PBG ou ALA com valores quatro vezes superiores ao limite superior do intervalo normalidade nos 12 meses prévios à inclusão e adicionalmente;
  - Documentação de mutação em gene relacionado com a porfiria, definido como mutação no gene da HMBS (PAI), CPOX (CPH), PPOX (PV) ou ALAD homozigótica (PDA);
  - No caso de doentes sem identificação de mutação, doentes com critérios clínicos e bioquímicos consistentes com PHA.
- Doença ativa, definida com pelo menos duas crises agudas de porfiria com necessidade de hospitalização, episódio de urgência ou tratamento com heme domiciliário nos seis meses prévios à avaliação inicial;

- Possibilitada a descontinuação e/ou não início de heme profilático à data da avaliação inicial e durante o decorrer do estudo;
- Anticoncepção nas mulheres em idade fértil.

### ***Critérios de Exclusão***

Critérios de exclusão:

- Qualquer um dos seguintes parâmetros laboratoriais avaliados à data da avaliação inicial:
  - ALT superior a duas vezes o limite superior da normalidade;
  - Bilirrubina total superior a 1,5 vezes o limite superior da normalidade sendo que, no caso de doentes com bilirrubina total elevada secundária a síndrome de Gilbert documentado, foram elegíveis doentes com bilirrubina total inferior a duas vezes o limite superior da normalidade;
  - INR superior a 1,5 vezes (doentes em tratamento anticoagulante com varfarina com INR inferior a 3,5 foram elegíveis).
- eGFR inferior a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> com base na fórmula do estudo da Modificação Dietética na Doença Renal (MDRD);
- Doentes em lista de espera para transplante hepático ou com transplante hepático antecipado para decorrer durante o período duplamente oculto;
- Histórico de hipersensibilidade a múltiplos fármacos ou histórico de reação alérgica a oligonucleotidos ou n-acetilgalactosamina;
- Histórico de intolerância a injeções subcutâneas;
- Infecção ativa pelo vírus da imunodeficiência humana ou evidência de hepatite crónica por infeção pelo vírus da hepatite C ou B;
- Inclusão em outro estudo de dispositivo médico ou tratamento experimental, ou com menos de 30 dias ou cinco semividas desde o término do tratamento experimental prévio;
- Doentes do sexo feminino grávidas, a amamentar ou com planos de engravidar durante o período do estudo;
- Qualquer condição (incluindo condição médica ou abuso de álcool/substâncias) que, na opinião do investigador, possa interferir com a adesão ao protocolo do estudo, segurança do doente e/ou participação do doente no período duplamente oculto. Isto inclui qualquer doença ativa e

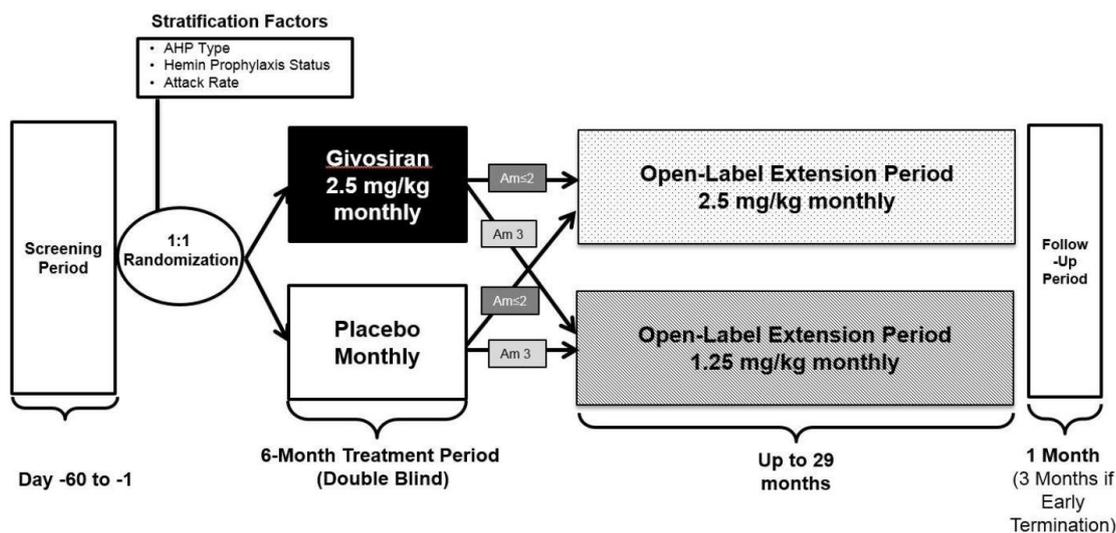
não controlada documentada, incluindo disfunções cardiovasculares, neurológicas, gastrointestinais, endócrinas, renais ou psiquiátricas não relacionadas com a porfiria;

- Histórico de pancreatite recorrente ou pancreatite aguda ativa nos 12 meses antes da avaliação inicial;
- Cirurgia *major* planeada nos primeiros seis meses do estudo;
- Histórico de infeção grave no mês prévio à avaliação inicial.
- Histórico de doença maligna nos cinco anos prévios à avaliação inicial, à exceção de carcinoma escamosos ou basal da pele, carcinoma cervical in situ ou carcinoma ductal da mama, com sucesso terapêutico.

### Desenho do estudo

O estudo foi composto por duas fases – período com dupla ocultação (fase I) e período de extensão *open-label* (fase II) (Figura 1).

Na Fase II, após término dos seis meses do período duplamente oculto, os doentes foram convidados a continuar a participação em período de extensão sem ocultação com tratamento ativo com givosiran até 29 meses de seguimento.



Abbreviations: AHP=Acute hepatic porphyria, Am ≤2=original protocol (06 Sept 2017), protocol amendment 1 (04 May 2018), and protocol amendment 2 (26 July 2018); Am 3=protocol amendment 3 (21 Sept 2018).

Figura 1 - Desenho do estudo ENVISION

Na Fase I os doentes incluídos foram aleatorizados num rácio 1:1 para tratamento com givosiran, na dose de 2,5 mg/kg, ou placebo, administrados mensalmente por via subcutânea durante um período de seis meses.

Os doentes foram estratificados por tipo de PHA, nomeadamente PAI (com evidência genética de mutação no gene da HMBS) vs. CPH, PV, PDA ou outra PHA sem mutação identificada em genes relacionados com porfíria.

A aleatorização dos doentes com PAI foi adicionalmente estratificada por estado de profilaxia com heme, à data da avaliação inicial, e histórico de AAR nos 12 meses prévios à inclusão no estudo, considerando que:

- doentes com tratamento profilático com heme foram aleatorizados por AAR <7 crises vs.  $\geq 7$  crises;
- doentes sem tratamento profilático com heme foram aleatorizados por AAR <12 crises vs.  $\geq 12$  crises.

### ***Outcomes do estudo***

O objetivo primário de eficácia do estudo foi a taxa anualizada de crises de porfíria (AAR) nos doentes com porfíria intermitente aguda.

A crise de porfíria foi definida como todo o episódio agudo:

- de dor neurovisceral no abdómen, dorso, peito, extremidades e/ou membros;
- com necessidade de tratamento com glucose I.V ou heme, carboidratos ou analgésicos (opioides ou não opioides, ou outra medicação, incluindo anti-eméticos, em dose ou frequência distinta da gestão diária da doença pelo doente;
- sem nenhuma outra causa clinicamente justificável

O indicador principal do estudo ENVISION correspondeu a um indicador composto da AAR englobando três componentes principais, nomeadamente crises agudas com necessidade de hospitalização, consulta de urgência ou administração domiciliária de heme I.V. A definição de cada componente foi elaborada de forma a evitar sobreposição de eventos.

Os objetivos secundários foram:

- Taxa anualizada de dias com utilização de heme;
- Avaliação da dor;

A avaliação da dor correspondeu a um resultado reportado pelos doentes (PRO), com base na avaliação diária da intensidade da dor face à questão 3 da escala numérica do *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF), em que é solicitado ao doente para avaliar o pior nível de dor nas últimas 24 horas numa escala de 0 (sem dor) a 10 (dor tão má quanto imaginável).

- Avaliação da fadiga;

A intensidade da fadiga diária foi avaliada com base na questão 3 do instrumento *Brief Fatigue Inventory-Short Form* (BFI-SF), sendo solicitado ao doente para avaliar, numa escala numérica de 0 a 10, o pior nível de fadiga experienciado nas últimas 24 horas.

- Avaliação da náusea;

A intensidade diária da náusea foi avaliada com base em escala numérica de avaliação, sendo solicitado ao doente para indicar, numa escala numérica de 0 a 10, o pior nível de náusea experienciada nas últimas 24 horas.

- Avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde;

A avaliação principal da QVRS teve por base o instrumento genérico *Short Form-12* (SF-12) que constitui um questionário com 12 itens, organizado em oito subescalas de avaliação funcional e bem-estar, nomeadamente função física, desempenho físico (DF), dor (DR), saúde geral (SG), vitalidade (VT), função social (FS), desempenho emocional (DE) e saúde mental (SM). Adicionalmente, as oito dimensões podem ser agregadas em duas medidas sumárias – componente física (FF, DF, DR, SG) e mental (VT, FS, DE, SM). As pontuações de cada subescala são transformadas numa escala de 0 a 100, com pontuações mais elevadas a indicar menor disfunção, incapacidade ou dor.

Para além da avaliação do SF-12 foi ainda avaliada a escala de qualidade de vida EQ-5D-5L.

Foi ainda avaliada a perceção global dos doentes

Foram ainda avaliados os eventos adversos, eventos adversos graves e a interrupção do estudo por eventos adversos para avaliar a segurança.



*Características basais dos doentes do estudo*

A Tabela 4 apresenta as principais características demográficas e clínicas da população do estudo na fase duplamente oculta. As características demográficas apresentaram-se equilibradas entre os braços de estudo, com inclusão de uma população de doentes com PHA com idade média de 38,8 anos e, na sua grande maioria, do sexo feminino (89,4%; n=84).

Tabela 4 – Características dos doentes no estudo

	Placebo (n=46)	Givosiran (n=48)	PHA global (n=94)
<b>Idade média, anos (DP)</b>	37,4 (10,5)	40,1 (12,1)	38,8 (11,4)
<b>Faixa etária, n (%)</b>			
18-64 anos	46 (100)	47 (98)	93 (99)
≥ 65 anos	0	1 (2)	1 (1)
<b>Sexo Feminino, n (%)</b>	41 (89)	43 (90)	84 (89)
<b>Peso médio, kg (DP)</b>	67,9 (16,8)	65,9 (15,6)	66,8 (16,2)
<b>IMC médio, kg/m<sup>2</sup> (DP)</b>	25,5 (6,4)	24,3 (5,2)	24,9 (5,8)
<b>Raça, n (%)</b>			
Caucasiana	34 (74)	39 (81)	73 (78)
Negra	1 (2)	0	1 (1)
Asiático	7 (15)	8 (17)	15 (16)
Outras	4 (9)	1 (2)	5 (5)
<b>Região, n (%)</b>			
Estados Unidos da América	18 (39)	16 (33)	34 (36)
União Europeia	19 (41)	23 (48)	42 (45)
Outra	9 (20)	9 (19)	18 (19)
<b>Tipo de PHA, n (%)</b>			
PAI*	43 (94)	46 (96)	89 (95)
CPH	0	1 (2)	1 (1)
PV	1 (2)	1 (2)	2 (2)
PHA sem mutação identificada em gene relacionado com porfíria†	2 (4)	0	2 (2)
<b>Tempo médio desde diagnóstico, anos (DP)</b>	8,3 (8,5)	11,1 (11,2)	9,7 (10)
<b>Idade média ao diagnóstico, anos (DP)</b>	30,2 (8,7)	30,1 (11,8)	30,1 (10,3)
<b>Tratamento prévio com heme profilático, n (%)</b>			
Sim	18 (39)	20 (42)	38 (40)
Não	28 (61)	28 (58)	56 (60)
<b>Sintomatologia crónica prévia, n (%)‡</b>			
Sim	28 (57)	23 (48)	49 (52)
Não	20 (44)	25 (52)	45 (48)
<b>Tratamento a longo termo com opioides, n (%)‡</b>			
Sim	13 (28)	14 (29)	27 (29)
Não	33 (72)	34 (71)	67 (71)
<b>AAR§</b>			
Elevada, n (%)	21 (46)	24 (50)	45 (48)
Baixa, n (%)	25 (54)	24 (50)	49 (52)
Taxa mediana (min;max)	7.0 (0;46)	8.0 (4;34)	8.0 (0;46)

<b>Nº de crises com necessidade de episódio de urgência, hospitalização e/ou tratamento com heme nos 6 meses prévios à inclusão, mediana (min;max)</b>	3,0 (0;25)	4,0 (2;24)	3,0 (0;25)
--	------------	------------	------------

AAR: taxa anualizada de crises; CPH: coproporfíria hereditária; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; max: máximo; min: mínimo; PAI: porfíria aguda intermitente; PHA: porfíria hepática aguda; PV: porfíria variegata;

No que se refere ao subtipo de PHA, 95% (n=89) dos doentes incluídos apresentavam PAI. Considerando as características clínicas verificou-se, no grupo tratado com givosiran, um tempo médio desde o diagnóstico superior (givosiran vs. placebo: 11,1 vs. 8,3 anos). Adicionalmente, verificou-se uma maior proporção de doentes com sintomatologia crónica no grupo placebo (48% vs. 57%), ainda que sem diferenças entre grupos no que se refere ao tratamento a longo termo com opioides para controlo de dor crónica associada à porfiria (29% vs 28%). A AAR histórica foi sobreponível entre crises, com uma mediana de 8,0 e 7,0 crises no grupo tratado com givosiran e placebo, respetivamente. Também não se verificaram diferenças entre os grupos na AAR em doentes com utilização prévia de heme profilática.

### Resultados de eficácia

#### Taxa anualizada de crises de porfiria

A taxa anualizada de crises de porfiria é significativamente menor no grupo do givosiran que no grupo placebo, RR 0,27 (IC 95% 0,17 a 0,43),  $p < 0.001$  (Tabela 5).

Tabela 5 – Taxa anualizada de crises de porfiria nos doentes com porfiria hepática aguda (*outcome* primário do estudo)

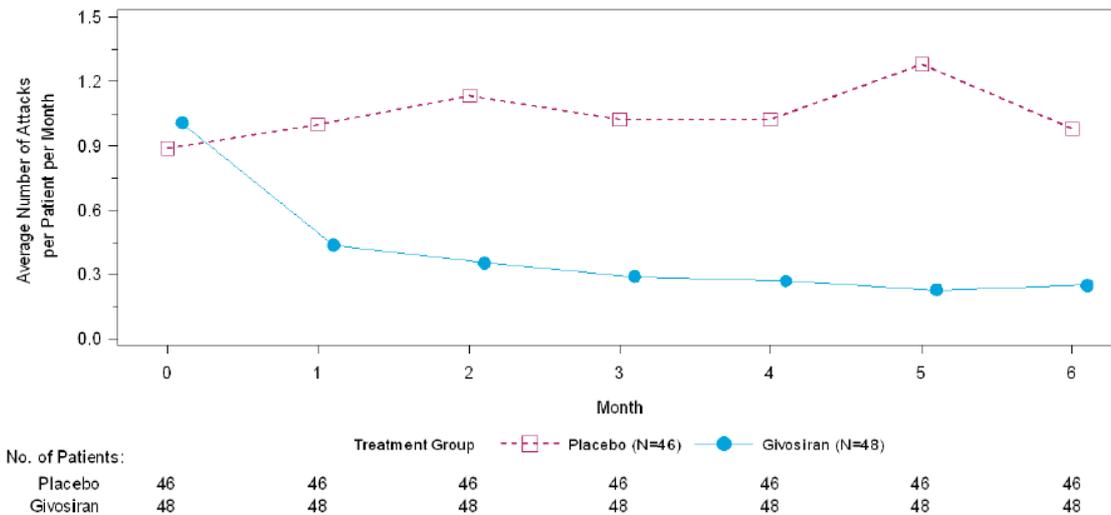
Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Total number of attacks	297	90
Total follow-up time (years)	21.2	22.4
Number of patients with 0 attacks, n (%)	8 (17.4)	24 (50.0)
Median AAR (Q1, Q3)	10.65 (2.24, 25.93)	1.04 (0.00, 6.35)
Mean AAR (95% CI)	12.26 (9.22, 16.29)	3.35 (2.37, 4.74)
Rate ratio (95% CI) (givosiran vs placebo)		0.27 (0.17, 0.43)
p-value		1.356E-08

Abbreviations: AAR=Annualized attack rate; AHP=Acute hepatic porphyria; CI=Confidence interval; DB=double-blind; FAS=full analysis set.

Note: Median AAR was calculated from the individual patient's AAR. The mean AAR, rate ratio, the corresponding 95% CI and p-value for comparing 2.5 mg/kg givosiran versus placebo were derived using the negative binomial regression model with treatment group and stratification factors (prior hemin prophylaxis status and historical attack rates) as fixed effects and the logarithm of the follow-up time as an offset variable. A rate ratio  $< 1$  represents a favorable outcome for 2.5 mg/kg givosiran.

O tratamento com givosiran resultou num decréscimo do número médio de crises de porfiria por mês, que se manteve até à conclusão da fase I do estudo (Figura 3).

Givlaari (Givosiran)



Abbreviations: AHP=Acute hepatic porphyria; FAS=full analysis set.

Note: Month 0 represents 6 months prior to randomization, and the estimate is calculated as total number of attacks/total duration in months. Month 1 and beyond were categorized relative to the first dose of study drug, and the estimate was calculated as total number of attacks/total number of patients who reached that month. One month=28 days was used in categorization.

Figura 3 – Taxa anualizada de crises de porfiria

Taxa anualizada de utilização de hemina

A taxa anualizada de utilização de hemina é significativamente menor no grupo do givosiran que no grupo placebo, RR 0,26 (IC 95% 0,13 a 0,52), p<0.001 (Tabela 6).

Tabela 6 – Taxa anualizada de utilização de hemina

Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Total number of days of hemin use	587	227
Total follow-up time (years)	21.2	22.4
Number of patients with 0 days of hemin use, n (%)	12 (26.1)	26 (54.2)
Median annualized days of hemin use (Q1, Q3)	14.98 (0.00, 45.39)	0.00 (0.00, 11.77)
Mean annualized days of hemin use (95% CI)	28.37 (17.43, 46.18)	7.37 (4.53, 12.02)
Ratio of annualized days of hemin use (95% CI) (givosiran vs placebo)		0.26 (0.13, 0.52)
p-value		0.0002 <sup>a</sup>

AHP=Acute hepatic porphyria; CI=Confidence interval; FAS=full analysis set; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group.

Note: Median annualized days of hemin use was calculated from the individual patient's annualized days of hemin use. The mean annualized days, rate ratio, the corresponding 95% CI and p-value for comparing 2.5 mg/kg givosiran versus placebo were derived using the negative binomial regression model with treatment group and stratification factors (prior hemin prophylaxis status and historical attack rates) as fixed effects and the logarithm of the follow-up time as an offset variable. A rate ratio <1 represents a favorable outcome for 2.5 mg/kg givosiran.

### Dor

A variação, em comparação com o nível basal, do score médio semanal do pior valor medido pelo escala VAS para a dor não atingiu a diferença estatisticamente significativa entre o grupo do givosiran e o grupo placebo, diferença aos 6 meses de -9,39 (IC 95% -21,02 a 1,22),  $p=0,061$ . Salienta-se o facto de o valor basal da dor ser de uma dor ligeira a moderada.

### Fadiga

Durante os seis meses de tratamento não existiu uma diferença significativa da fadiga entre o grupo do givosiran e o grupo placebo de -6,79 (-19,09; 5,51),  $p=0,259$ .

### Náusea

Durante os seis meses de tratamento não existiu uma diferença significativa de náusea entre o grupo do givosiran e o grupo placebo de 0,21 (-0,20; 0,62),  $p=0,319$ .

### Qualidade de Vida

A diferença no domínio físico da escala SF-12 aos 6 meses entre o givosiran e o grupo placebo foi de 3,69 (IC 95% 0,41 a 6,96),  $p=0,028$ , sendo estatisticamente significativa.

Não existiu diferença significativa no domínio mental da escala SF-12 nem na escala EQ-5D-5L.

### Resultados de segurança

A tabela 7 mostra os resultados da avaliação de segurança do estudo.

Tabela 7 – Resumo dos resultados de segurança do estudo

Category	No. of Patients (%) / No. of Events			
	AHP Patients		AIP Patients	
	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)
At least 1 AE	37 (80.4)/202	43 (89.6)/228	35 (81.4)/188	41 (89.1)/222
At least 1 drug-related AE	12 (26.1)/23	22 (45.8)/75	11 (25.6)/21	20 (43.5)/72
At least 1 severe AE	5 (10.9)/6	8 (16.7)/14	5 (11.6)/6	8 (17.4)/14
At least 1 severe AE related to study drug	1 (2.2)/1	3 (6.3)/3	1 (2.3)/1	3 (6.5)/3
At least 1 SAE	4 (8.7)/7	10 (20.8)/10	4 (9.3)/7	8 (17.4)/8
At least 1 SAE related to study drug	0	3 (6.3)/3	0	2 (4.3)/2

Category	No. of Patients (%) / No. of Events			
	AHP Patients		AIP Patients	
	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)
At least 1 AE leading to treatment discontinuation	0	1 (2.1)/1	0	0
At least 1 study drug-related AE leading to treatment discontinuation	0	1 (2.1)/1	0	0
At least 1 AE leading to study withdrawal before Month 6 visit	0	0	0	0
At least 1 study drug related AE leading to study withdrawal before Month 6 visit	0	0	0	0
At least 1 AE leading to study withdrawal after Month 6 visit	0	1 (2.1)/1	0	0
At least 1 study drug related AE leading to study withdrawal after Month 6 visit	0	1 (2.1)/1	0	0
Death	0	0	0	0

AHP=Acute hepatic porphyria; n ( )/ = No. and % of patients with AEs/No. of events.

Notes: If a patient experienced more than 1 event in a given category, that patient was counted only once in that category. A patient can contribute to multiple events in the number of events. Related AEs are AEs with a missing relationship or those considered "definitely related" or "possibly related" to study drug by the Investigators. Severe AEs include both severe events and events with missing severity.

Ocorreu pelo menos 1 evento adverso em 89,6% dos doentes do grupo do givosiran e 80,4% no grupo placebo. Ocorreu um evento adverso relacionado com o tratamento em 45,8% do grupo do givosiran e 26,1% no grupo placebo. Os principais eventos adversos reportados no grupo do givosiran são náuseas, reações no local de injeção, cefaleias, insuficiência renal crónica e fadiga.

Ocorreu pelo menos 1 evento adverso grave em 20,8% dos doentes do grupo do givosiran e 8,7% no grupo placebo. Ocorreu um evento adverso grave relacionado com o tratamento em 6,3% do grupo do givosiran e 0% no grupo placebo. Os eventos adversos severos reportados no grupo do givosiran são a astenia, sobrecarga de ferro e as cefaleias.

Apenas 1 doente do grupo do givosiran descontinuou o tratamento durante a fase randomizada do estudo.

Não ocorreram mortes relacionadas com o tratamento.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### Qualidade de vida (Crítico 9)

- A diferença no domínio físico da escala SF-12 aos 6 meses entre o givosiran e o grupo placebo foi de 3,69 (IC 95% 0,41 a 6,96),  $p=0,028$ , sendo estatisticamente significativa.
- Não existiu diferença significativa no domínio mental da escala SF-12 nem na escala EQ-5D-5L.
- Assim, não existe prova de melhoria da qualidade de vida avaliada por escala validada com o givosiran.

### Melhoria dos sintomas crónicos associados à porfíria (Crítico 8)

- Não existiu diferença significativa na dor, náuseas ou fadiga entre o grupo givosiran e o grupo placebo.
- Assim, não existe prova de melhoria dos sintomas crónicos associados à porfíria com o givosiran.

### Redução do número de episódios de porfíria hepática aguda (Crítico 7)

- A taxa anualizada de crises de porfíria é significativamente menor no grupo do givosiran que no grupo placebo, RR 0,27 (IC 95% 0,17 a 0,43),  $p<0.001$ .
- Assim, existe prova de redução do número de episódios de porfíria hepática aguda com o givosiran.

### Incidência de doença renal crónica

- Não existem dados de eficácia disponíveis para avaliar este *outcome*.

### Redução da quantidade de hemina administrada (Importante 5)

- A taxa anualizada de utilização de hemina é significativamente menor no grupo do givosiran que no grupo placebo, RR 0,26 (IC 95% 0,13 a 0,52),  $p<0.001$ .
- Assim, existe prova de redução da quantidade de hemina administrada com o givosiran.

### **Mortalidade relacionada com o tratamento (Crítico 9)**

- Não ocorreram mortes relacionadas com o tratamento.
- Assim, não existiu evidência de dano adicional do givosiran relativamente à mortalidade relacionada com o tratamento.

### **Descontinuação do tratamento por eventos adversos (Crítico 7)**

- Apenas 1 doente do grupo do givosiran descontinuou o tratamento durante a fase randomizada do estudo.
- Assim, não existiu evidência de dano adicional do givosiran relativamente à descontinuação do tratamento por eventos adversos.

### **Eventos adversos graves (Crítico 7)**

- Ocorreu pelo menos 1 evento adverso grave em 20,8% dos doentes do grupo do givosiran e 8,7% no grupo placebo. Ocorreu um evento adverso grave relacionado com o tratamento em 6,3% do grupo do givosiran e 0% no grupo placebo. Os eventos adversos severos reportados no grupo do givosiran são a astenia, sobrecarga de ferro e as cefaleias.
- Assim, existiu evidência de dano adicional do givosiran relativamente à ocorrência de eventos adversos graves.

### **Eventos adversos (Importante 6)**

- Ocorreu pelo menos 1 evento adverso em 89,6% dos doentes do grupo do givosiran e 80,4% no grupo placebo. Ocorreu um evento adverso relacionado com o tratamento em 45,8% do grupo do givosiran e 26,1% no grupo placebo. Os principais eventos adversos reportados no grupo do givosiran são náuseas, reações no local de injeção, cefaleias, insuficiência renal crónica e fadiga.
- Assim, existiu evidência de dano adicional do givosiran relativamente à ocorrência de eventos adversos.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência submetida é elevada, uma vez que não foram identificados, na fase randomizada do estudo, riscos significativos de viés.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do Givosiran no “tratamento de porfiria hepática aguda (PHA) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos”.

Observou-se que a empresa submeteu o estudo ENVISION que é um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente oculto e controlado por placebo com um período de extensão para avaliar a eficácia e a segurança do Givosiran em doentes com porfirias hepáticas agudas.

Constatou-se que os doentes incluídos no estudo ENVISION apresentavam pelo menos duas crises agudas de porfiria com necessidade de hospitalização, episódio de urgência ou tratamento com heme domiciliário nos 6 meses prévios à avaliação inicial.

Salienta-se que no estudo ENVISION a taxa anualizada de crises de porfiria é significativamente menor no grupo do givosiran que no grupo placebo, RR 0,27 (IC 95% 0,17 a 0,43),  $p < 0.001$ .

Notou-se que apesar do givosiran melhorar o domínio físico do SF-12 comparativamente ao placebo, o efeito não foi evidenciado noutros domínios ou com a aplicação de outras escalas de qualidade de vida.

Verificou-se que no estudo ENVISION existiu uma redução significativa da taxa anualizada de crises de porfiria e da taxa de utilização da hemina; não existem dados ou evidência de benefício na qualidade de vida, melhoria dos sintomas crónicos associados à porfiria e na incidência de doença renal crónica.

No estudo ENVISION existiu um incremento dos eventos adversos graves e dos eventos adversos com o givosiran, contudo os eventos adversos não levaram a uma interrupção da participação no estudo ou a mortalidade.

Concluiu-se que o givosiran apresentou prova de valor terapêutico acrescentado *major* nos doentes adultos com porfíria hepática aguda e recomenda-se que a sua utilização seja restringida aos doentes com pelo menos duas crises agudas de porfíria com necessidade de hospitalização, episódio de urgência ou tratamento com heme domiciliário nos últimos 6 meses.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo ENVISION que é um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente oculto e controlado por placebo com um período de extensão para avaliar a eficácia e a segurança do Givosiran em doentes com porfirias hepáticas agudas;
- Os doentes incluídos no estudo ENVISION apresentavam pelo menos duas crises agudas de porfíria com necessidade de hospitalização, episódio de urgência ou tratamento com heme domiciliário nos 6 meses prévios à avaliação inicial;
- No estudo ENVISION a taxa anualizada de crises de porfíria é significativamente menor no grupo do givosiran que no grupo placebo, RR 0,27 (IC 95% 0,17 a 0,43),  $p < 0.001$ .;
- No estudo ENVISION existiu uma redução significativa da taxa anualizada de crises de porfíria e da taxa de utilização da hemina; não existem dados ou evidência de benefício na qualidade de vida, melhoria dos sintomas crónicos associados à porfíria e na incidência de doença renal crónica;
- No estudo ENVISION existiu um incremento dos eventos adversos graves e dos eventos adversos com o givosiran, contudo os eventos adversos não levaram a uma interrupção da participação no estudo ou a mortalidade.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do Givosiran no “tratamento de porfiria hepática aguda (PHA) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos”.

Concluiu-se que o givosiran apresentou prova de valor terapêutico acrescentado *major* nos doentes adultos com porfiria hepática aguda e recomenda-se que a sua utilização seja restringida aos doentes com pelo menos duas crises agudas de porfiria com necessidade de hospitalização, episódio de urgência ou tratamento com heme domiciliário nos últimos 6 meses.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo ENVISION que é um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente oco e controlado por placebo com um período de extensão para avaliar a eficácia e a segurança do Givosiran em doentes com porfirias hepáticas agudas;
- Os doentes incluídos no estudo ENVISION apresentavam pelo menos duas crises agudas de porfiria com necessidade de hospitalização, episódio de urgência ou tratamento com heme domiciliário nos 6 meses prévios à avaliação inicial;
- No estudo ENVISION a taxa anualizada de crises de porfiria é significativamente menor no grupo do givosiran que no grupo placebo, RR 0,27 (IC 95% 0,17 a 0,43),  $p < 0.001$ ;
- No estudo ENVISION existiu uma redução significativa da taxa anualizada de crises de porfiria e da taxa de utilização da hemina; não existem dados ou evidência de benefício na qualidade de vida, melhoria dos sintomas crónicos associados à porfiria e na incidência de doença renal crónica;
- No estudo ENVISION existiu um incremento dos eventos adversos graves e dos eventos adversos com o givosiran, contudo os eventos adversos não levaram a uma interrupção da participação no estudo ou a mortalidade.

## 10. Avaliação económica

O estudo consiste na avaliação económica do medicamento givosiran na indicação tratamento da porfíria hepática aguda (PHA) em adultos (18 anos ou mais), em comparação com os melhores cuidados de suporte.

Foi desenvolvido um modelo de coorte Markov com 5 estádios: assintomático, sintomático, recorrente, grave e morte. Em cada ciclo de 6 meses, os doentes podem transitar entre todos os estádios. A coorte de doentes entra no modelo no estado sintomático, de acordo com a população do ensaio clínico ENVISION.

Foram assumidos vários pressupostos, cujos três principais resumimos aqui. Em primeiro lugar, foi assumido que mulheres assintomáticas à data da menopausa assim permanecerão até ao fim de vida, podendo, portanto, descontinuar o tratamento com givosiran sem risco de crises subsequentes. Em segundo lugar, foi assumido que, se os doentes forem tratados com givosiran, não existem mais transições entre estádios a partir de 5 anos de tratamento e o tratamento é descontinuado. Finalmente, foi assumido que, se os doentes forem tratados com melhores cuidados de suporte, o estádio em que os doentes estão ao final de 6 meses corresponde ao seu estádio de saúde até à morte.

Os parâmetros do modelo foram maioritariamente retirados do estudo ENVISION:

- (i) a distribuição de doentes por estado à entrada no modelo corresponde à classificação dos doentes por número de crises nos 6 meses antecedentes ao início do estudo ENVISION;
- (ii) (ii) o número de crises por estado de saúde;
- (iii) (iii) as probabilidades de transição entre estádios foram obtidas da proporção de doentes por classificação no estudo ENVISION;
- (iv) (iv) a proporção dos doentes em tratamento com givosiran ao longo do tempo. O risco de morte foi 1,3 vezes o da população portuguesa, de acordo com dados da literatura.

A parametrização das probabilidades de transição é feita separadamente para cada opção. Para o givosiran, no 1º ciclo correspondem aos primeiros seis meses do ensaio ENVISION (ou seja, a fase de dupla ocultação); para o 2º e 3º ciclos, correspondem aos períodos de 6-12 meses e 12-18 meses na fase de extensão; para os ciclos 4º e subsequentes, correspondem às probabilidades de transição do 3º ciclo, ou seja, 12-18 meses na fase de extensão; depois de 5 anos desde o início do tratamento, o modelo assume que os doentes não transitam mais entre os estados. Para os melhores cuidados de suporte, ao 1º ciclo correspondem os primeiros seis meses do ensaio ENVISION (ou seja, a fase de dupla ocultação); para os ciclos 2 e subsequentes, o modelo assume que os doentes não transitam mais entre os estádios. De notar que a parametrização do efeito terapêutico não corresponde aos valores utilizados pela CATS na sua decisão. Isto é porque o parecer da CATS baseia-se na fase de dupla ocultação do estudo ENVISION, enquanto o modelo usa os dados esta fase e da fase de extensão.

A qualidade de vida dos doentes é baseada na qualidade de vida da população portuguesa em geral, dada a idade em que entram no modelo e a distribuição por sexo, ajustada ao longo do tempo dado o impacto de crises e o impacto dos sintomas em cada estado de saúde. Os multiplicadores de qualidade de vida associados a crises foram obtidos do estudo EXPLORE, que coletou EQ-5D-5L de doentes, em que 10% estavam em crise na altura em que preencheram o questionário. O TAIM argumenta que não foram utilizados os dados do ensaio ENVISION principalmente pelos resultados serem pouco plausíveis. No entanto, estes valores têm as limitações de não terem sido obtidos diretamente de doentes com PHA, mas calculados com base do impacto de uma seleção de sintomas na qualidade de vida de doentes com outras condições; pelo que são sujeitos a incerteza elevada.

Foram considerados os custos relacionados com medicamentos e a sua administração, custos relacionados com crises agudas, custos associados ao tratamento de sintomas crónicos/comorbidades, custos de tratamento de efeitos adversos e custos de fim de vida.

## 11. Conclusões

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do Givosiran no “tratamento de porfiria hepática aguda (PHA) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos”.

Concluiu-se que o givosiran apresentou prova de valor terapêutico acrescentado *major* nos doentes adultos com porfiria hepática aguda, com pelo menos duas crises agudas de porfiria com necessidade de hospitalização, episódio de urgência ou tratamento com heme domiciliário nos últimos 6 meses.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

12.1 - CSR do estudo ENVISION.