

PROGRAMA JORNADA DE LA ESTRATEGIA DE ENFERMEDADES MINORITARIAS DE LAS ILLES BALEARS. CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN ENFERMEDADES MINORITARIAS 4 Y 5 DE NOVIEMBRE DE 2021.

Salón de Actos del Hospital Universitario Son Espases. Palma.

NOVEDADES EN PORFIRIA

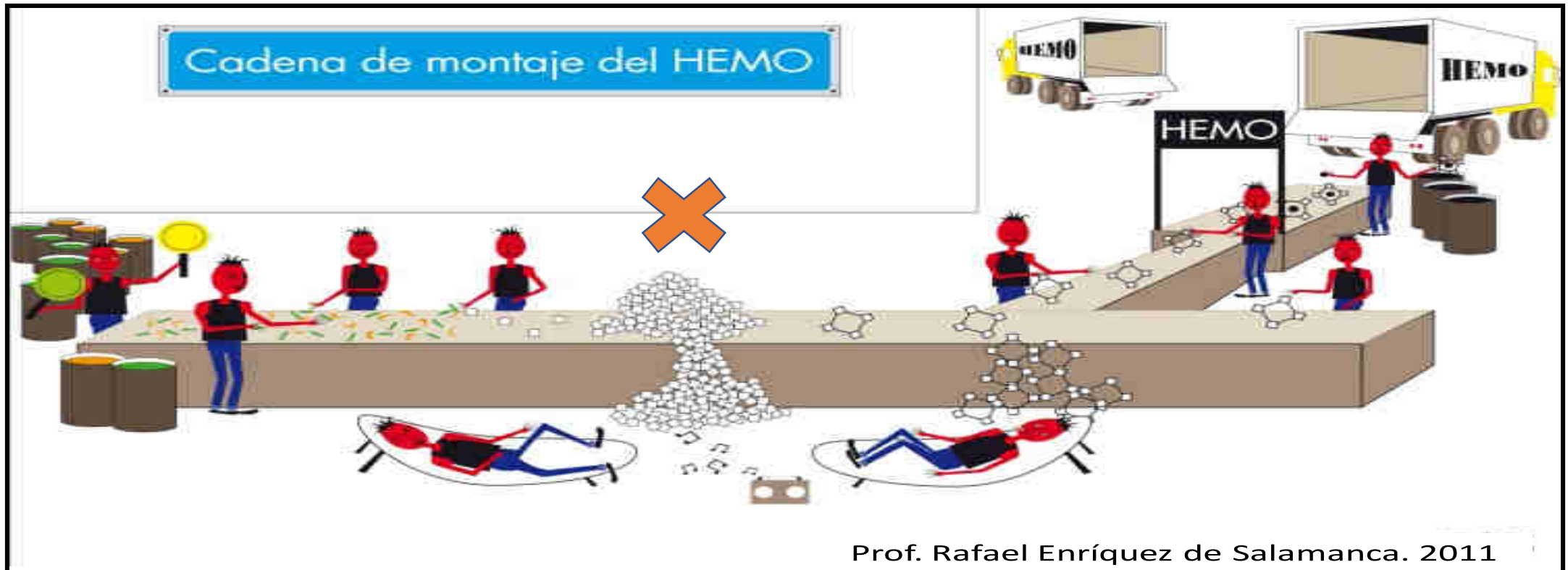


Dra. Montserrat Morales

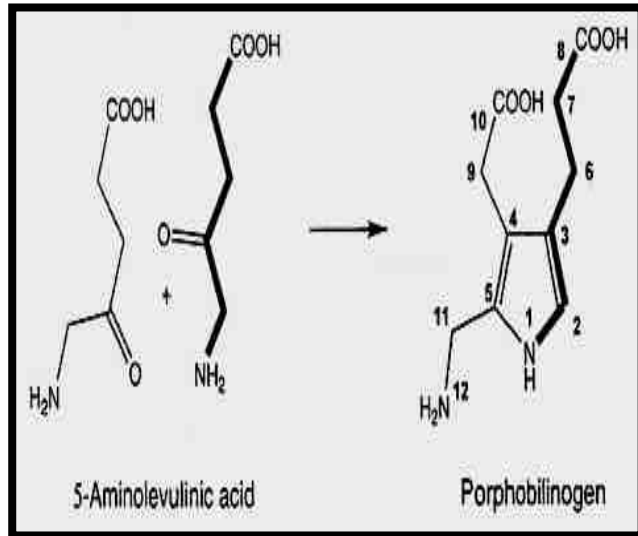
Unidad de E. Minoritarias del Adulto
CSUR Errores Congénitos del Metabolismo
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario 12 de Octubre

INTRODUCCIÓN

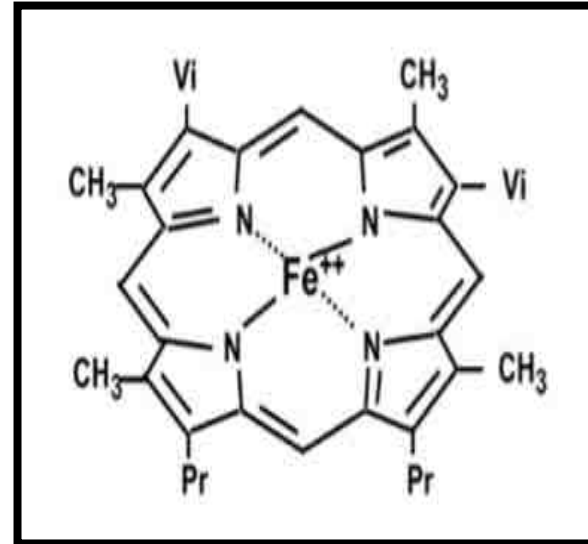
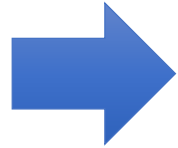
- Enfermedad genética que causa **disfunción en una de las enzimas** de la **ruta de síntesis de hemo**, lo que provoca un acúmulo de porfirinas y/o sus precursores.



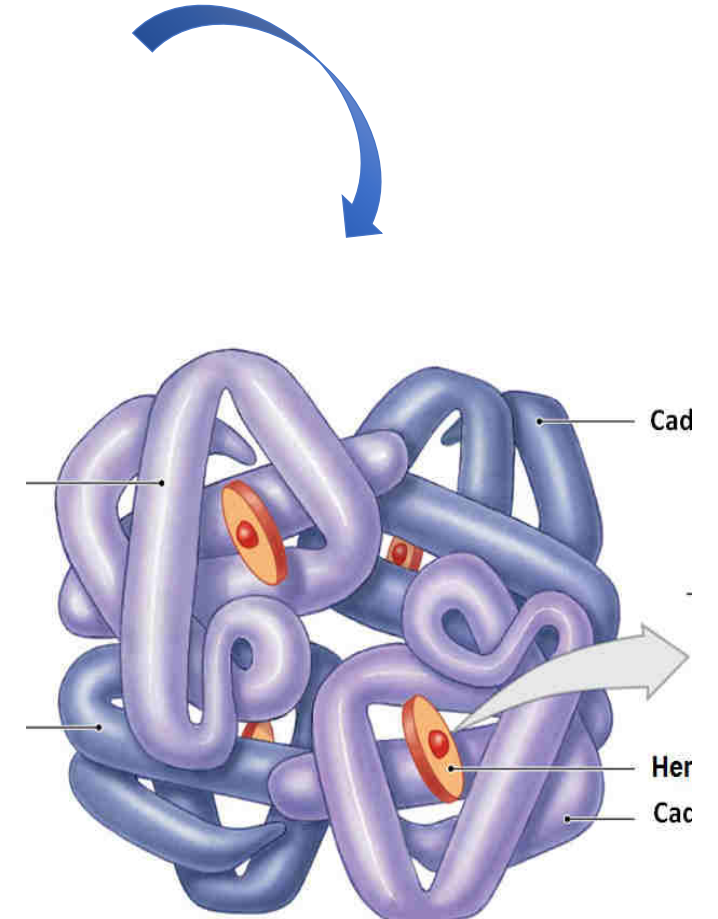
ruta de biosíntesis de formación del hemo



ALA



HEMO



Molécula de Hemoglobina

RUTA BIOSINTÉTICA, ENZIMAS Y PORFIRIAS

RUTA

ENZIMAS

PORFIRIAS

SCoA+Gly



ALA-SINTETASA

ALA



ALA - DEHIDRASA

PBG



URO - SINTETASA

HMB

URO - COSINTETASA

AGUDA DE DOSS

AGUDAS

AGUDA INTERMITENTE

DE GÜNTHER

CUTÁNEAS

CUTÁNEA TARDA

COPROPORFIRIA

MIXTAS

VARIEGATA

PROTOPORFIRIA

UROgeno I



UROgeno III



HEPTAgeno I



HEPTAgeno III



HEXAgeno I



HEXAgeno III



PENTAgeno I



PENTAgeno III



COPROgeno I

COPROgeno III

URO - DESCARBOXILASA

COPRO - OXIDASA

PROTO - OXIDASA

HEMO - SINTETASA

PROTOgeno



PROTO



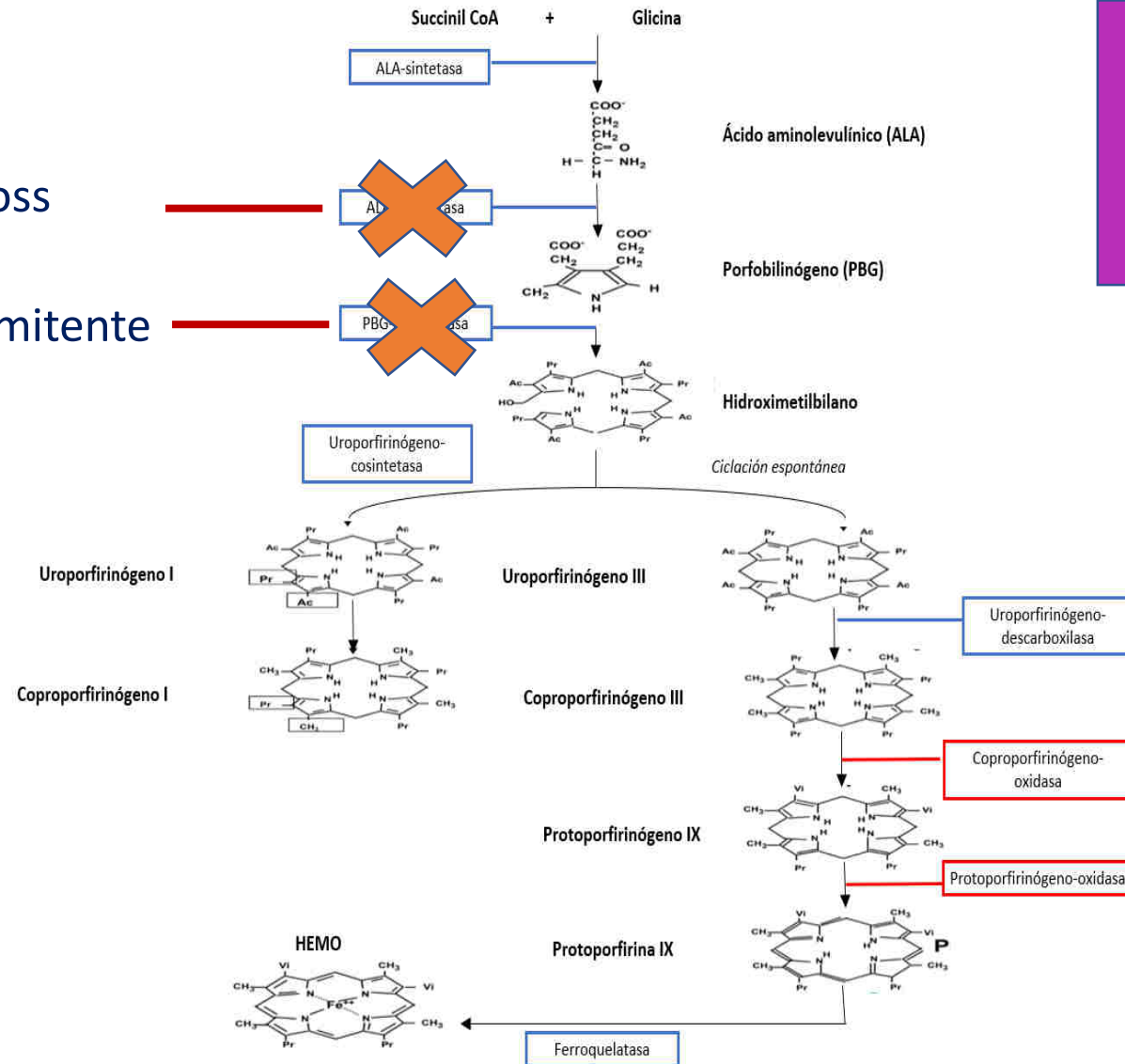
HEMO

TIPOS DE PORFIRIAS

- **Agudas**

Porfiria Aguda de Doss

Porfiria Aguda Intermitente



↑ de los precursores (ALA y PBG)



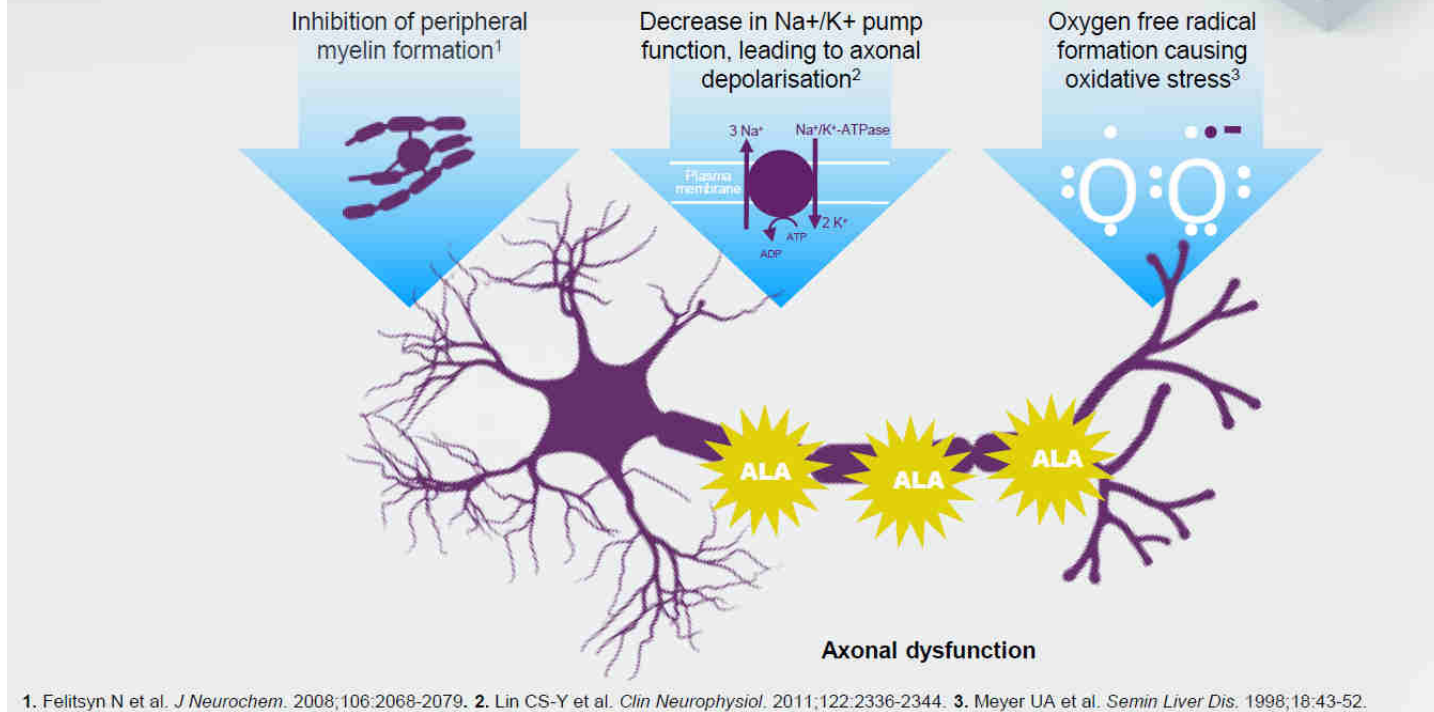
CRISIS NEUROVISCERALES

Incremento de ALA & PBG

+/-

Disminución del Hemo ?

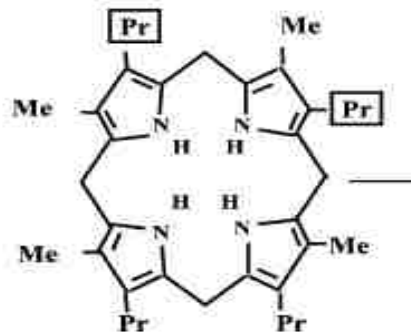
Proposed Pathophysiologic Mechanisms for Neurotoxicity by ALA Based on Existing Publications



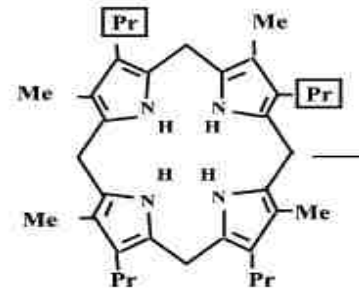
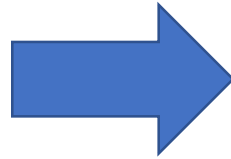
TIPOS DE PORFIRIAS

- Porfirias NO Agudas: cutáneas

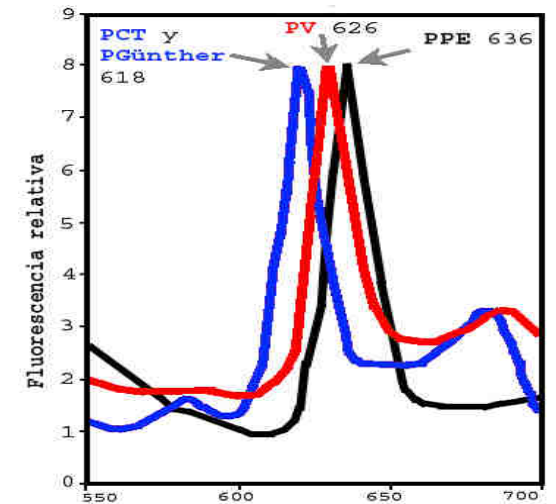
- P de Günther
- Porfiria Cutanea Tarda
- Protoporfiria



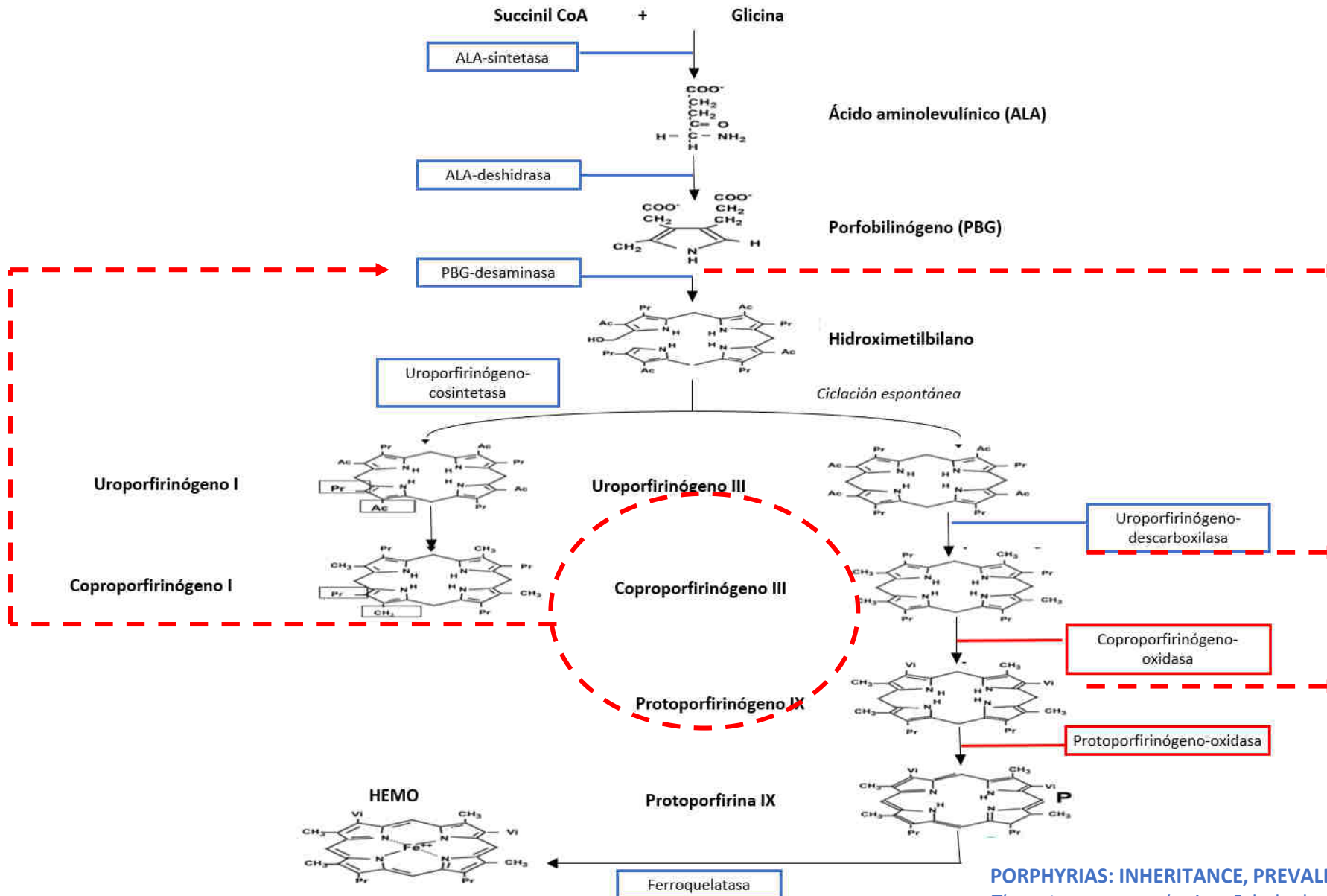
Porfirina



Porfirina
excitada



PORFIRIAS MIXTAS



↑ de los precursores (ALA y PBG)

↑ Coproporfirina

↑ Protoporfirina

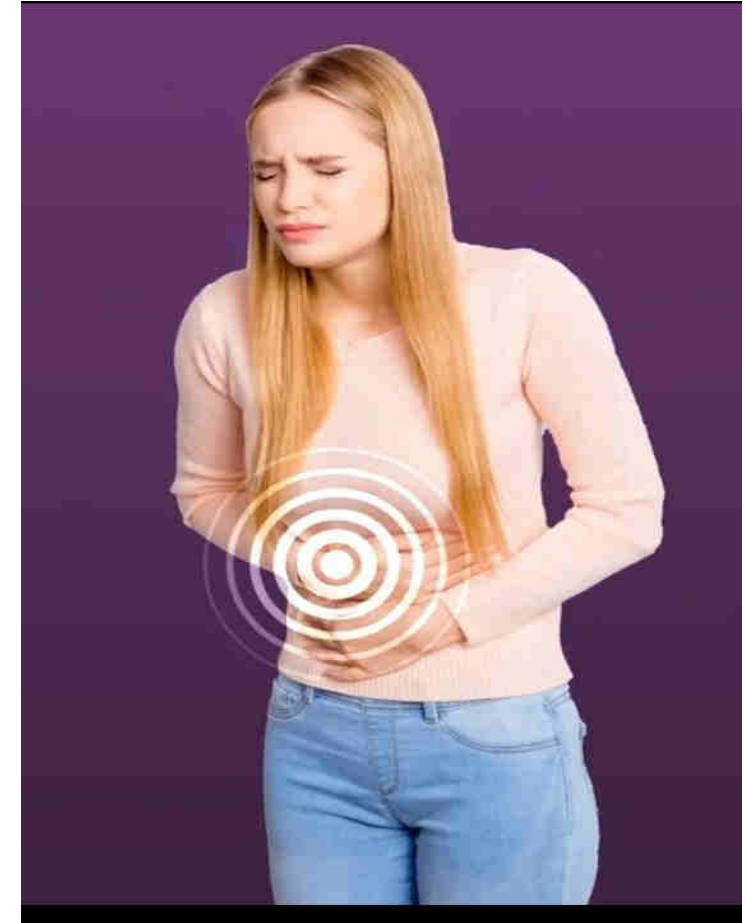
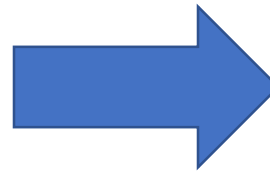
PORPHYRIAS: INHERITANCE, PREVALENCE AND CLINICAL PRESENTATION

The cutaneous porphyrias. Schulenburg-Brand D et al. Dermatol Clin (2014) 32:369-84

PORFIRIAS HEPÁTICAS AGUDAS

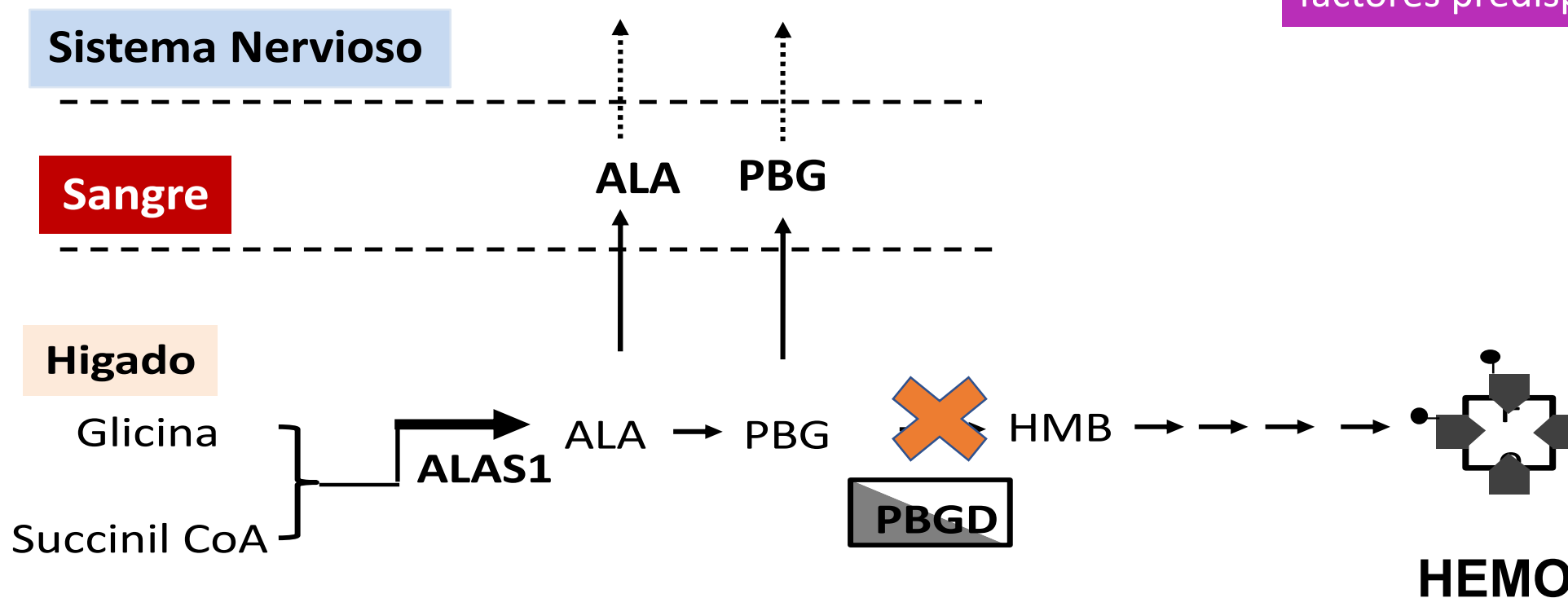
Porfiria Aguda de Doss
Porfiria Aguda Intermitente
Coproporfiria
Porfiria Variegata

CRISIS NEUROVISCERALES



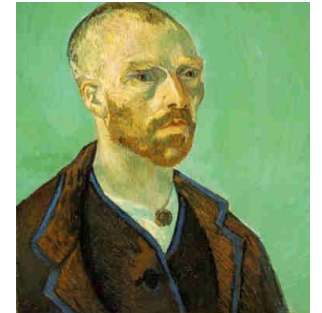
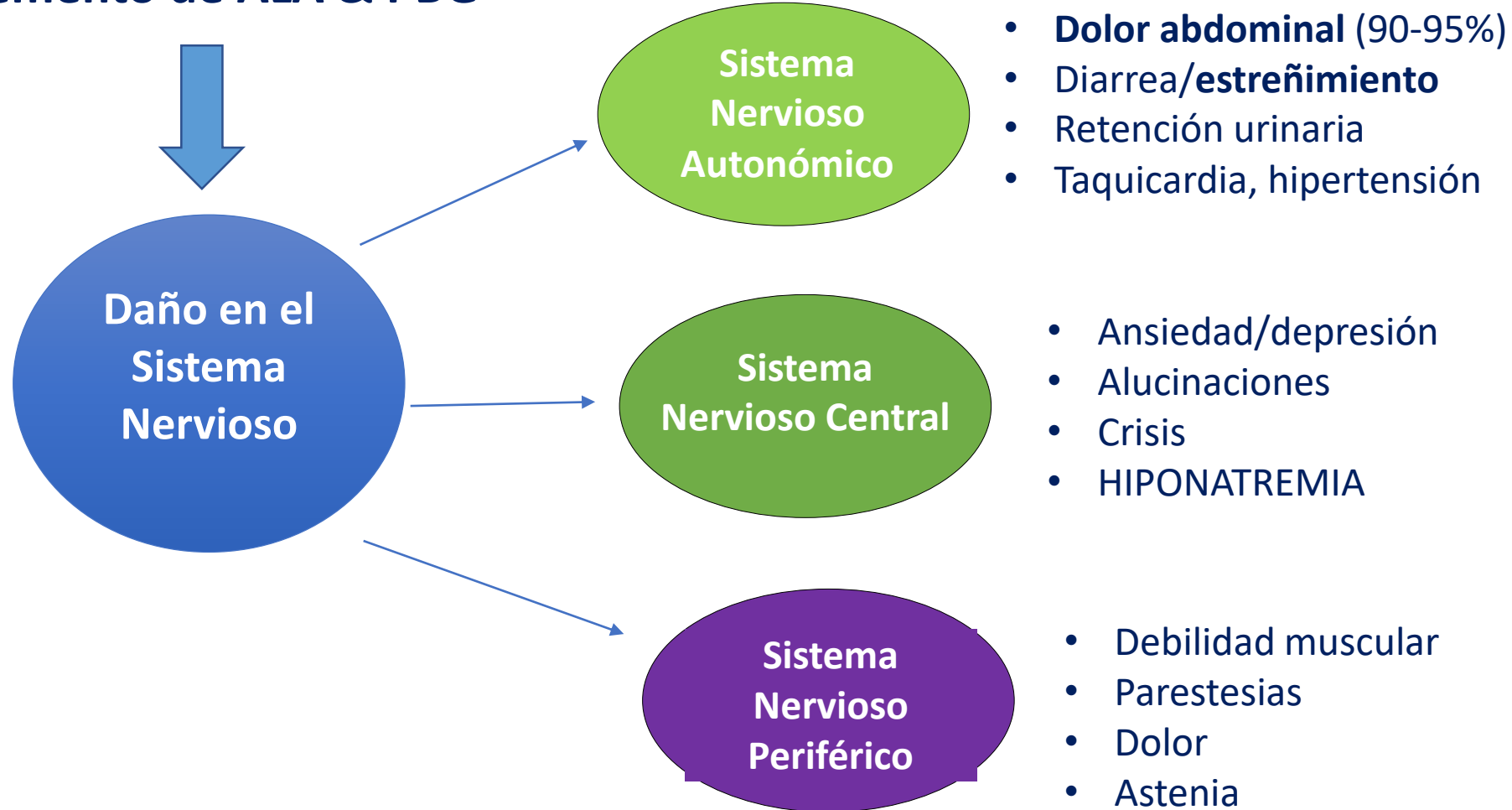
PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE (PAI)

- Porfiria aguda más frecuente, secundaria al déficit de PBG-D
- Enfermedad Autosómica dominante
- El 80% de los portadores de una mutación son asintomáticos.



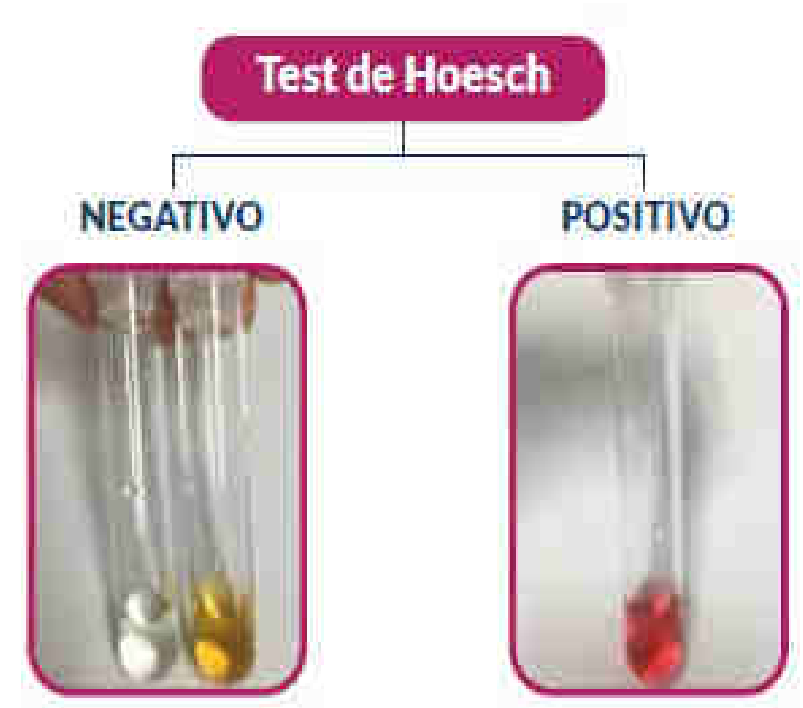
CRISIS NEUROVISCERALES

Incremento de ALA & PBG

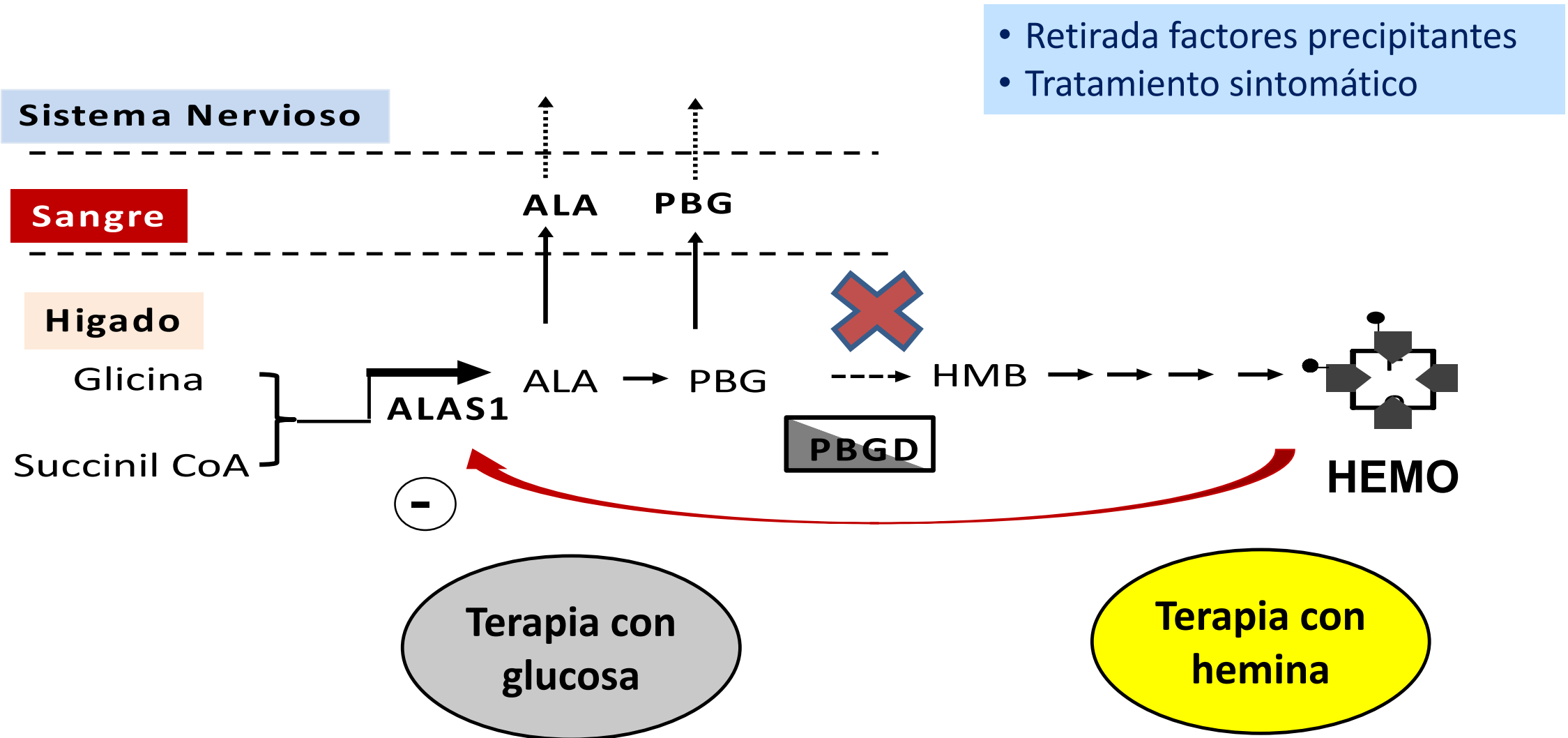


PORFIRIAS AGUDAS **DIAGNÓSTICO**

- **Sospecha clínica:** dolor abdominal
- **Crisis :** **TEST DE HOESCH**
- **Test Biquímico**
 - ALA y PBG en orina
 - Porfirinas en orina
 - Porfirinas en heces
 - Porfirinas en plasma
- **Test enzimático :** HIPOACTIVIDAD
- **Test genético:** MUTACIONES

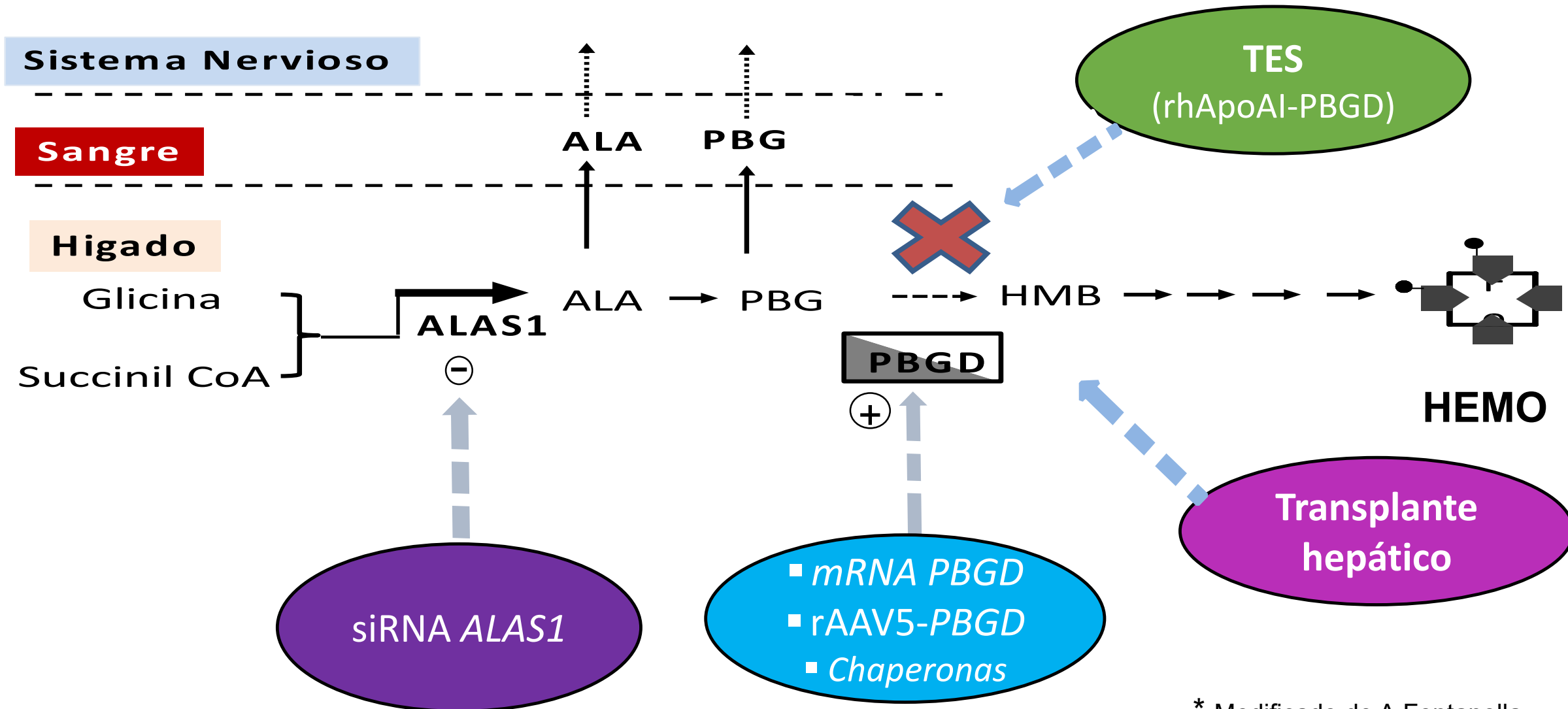


TRATAMIENTO CRISIS PORFÍRICA



TRATAMIENTO DE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

Hay pacientes que cursan con crisis repetidas



* Modificado de A.Fontanella

ARN interferente sintético (ARNsi)

- Desde el año 2004 se investiga la utilidad de RNAi

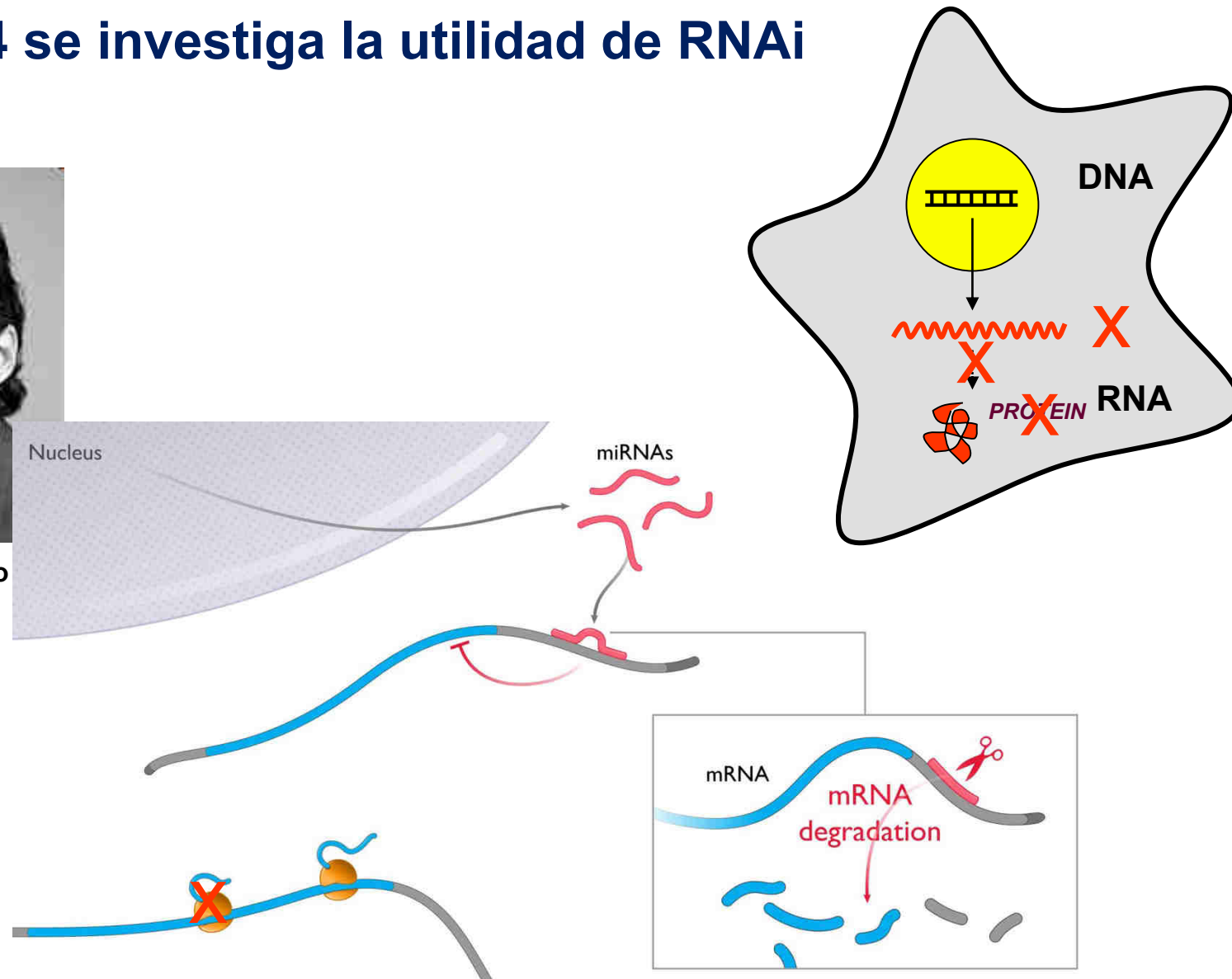
Nobel Prize 2006



Andrew Z. Fire

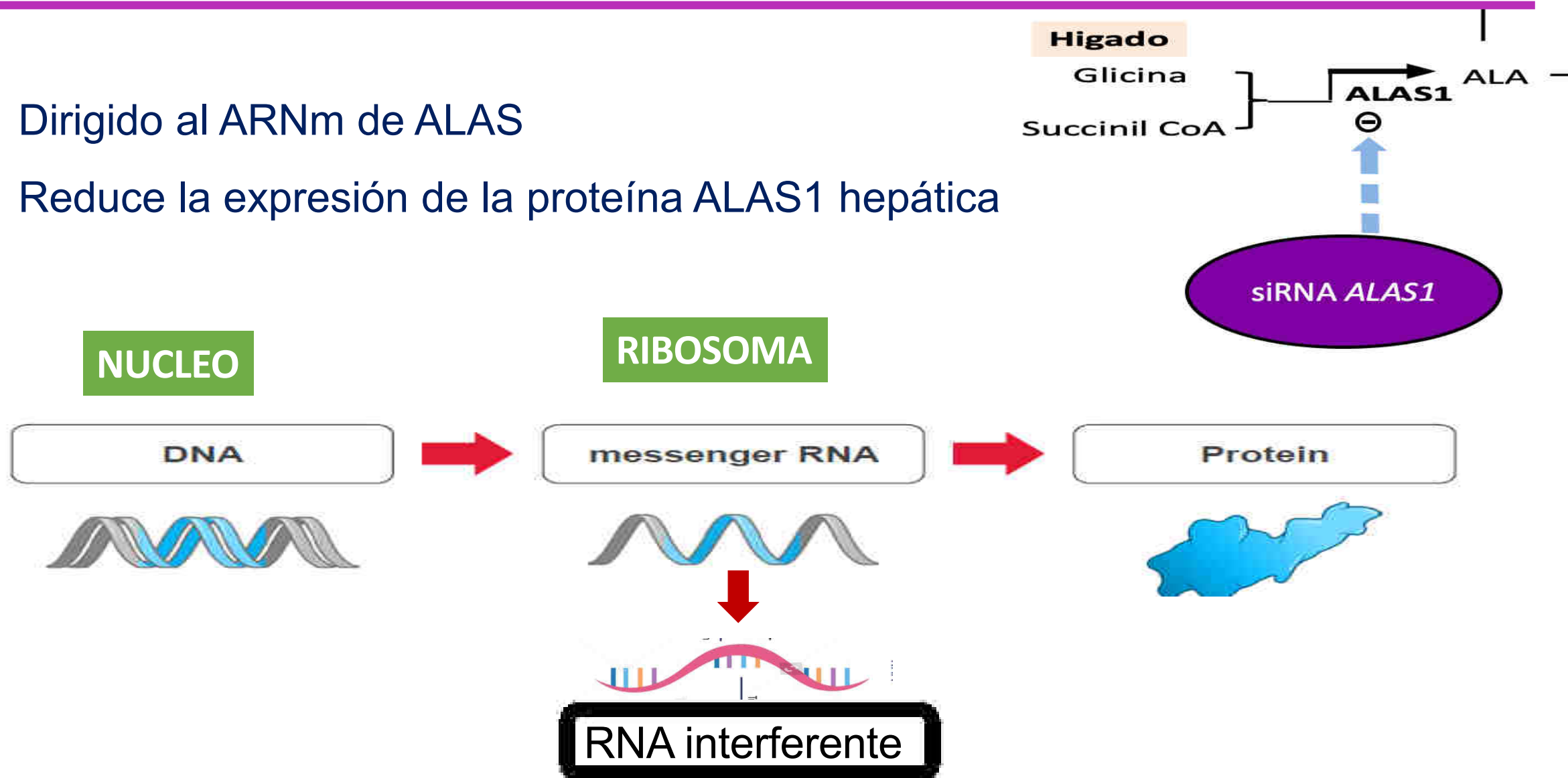


Craig C. Mello



ARN interferente sintético (ARNsi)

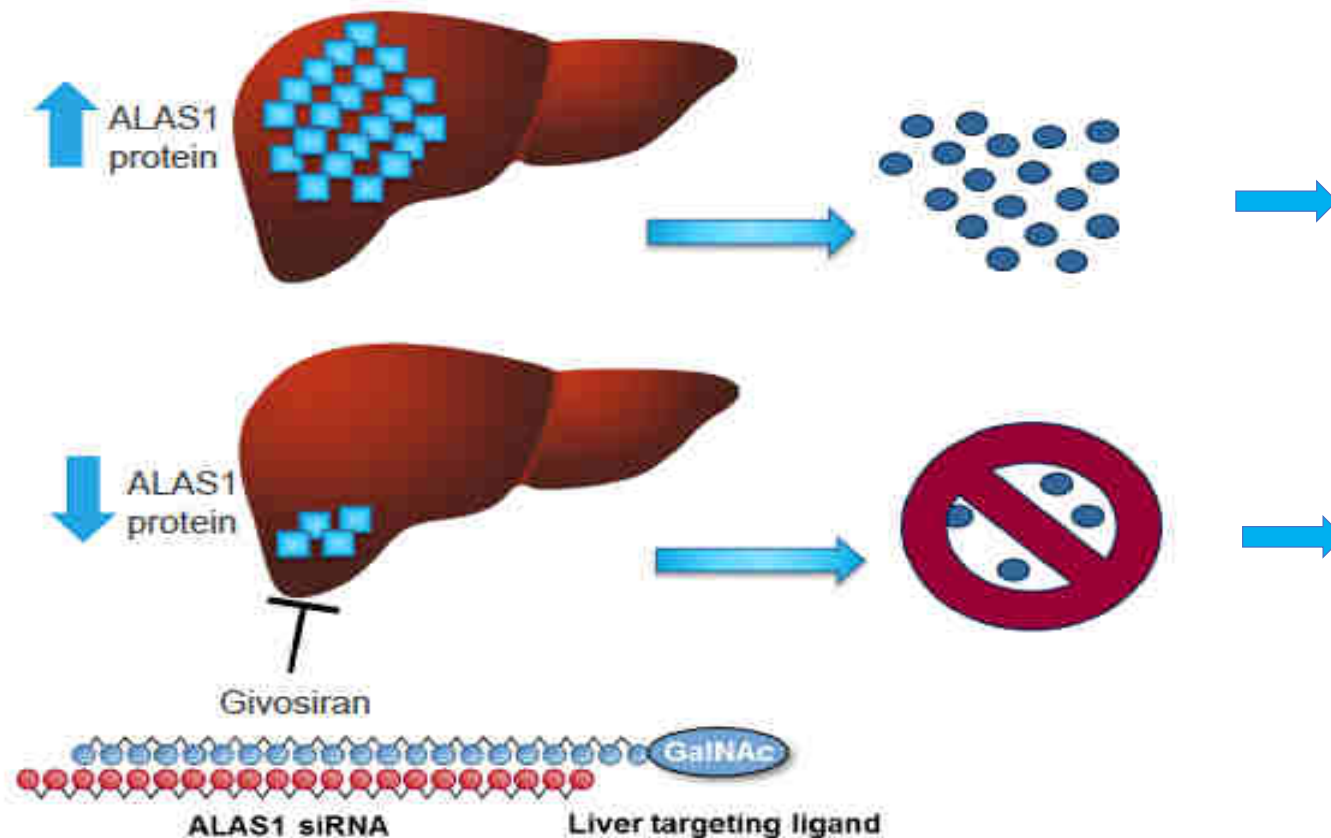
- Dirigido al ARNm de ALAS
- Reduce la expresión de la proteína ALAS1 hepática



ARN interferente sintético (ARNsi)

- **Givosiran** es un RNAi que actúa inhibiendo la síntesis hepática de ALAS1

RNAi



- Aumento de expresión de ALAS1→
- Exceso de ALA y PBG→
- Síntomas de porfiria

- Reducción de expresión de ALAS1→
- Disminución niveles de ALA/PBG
- Prevención de crisis

ARN interferente sintético (ARNsi)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria

**N Engl J Med
2019 380: 549-58**

- Estudio de 23 pacientes
- Los pacientes tratados con givosiran mensual presentan:
 - Reducción de ARNm de ALAS1
 - Reducción niveles de ALA y PBG.
- Disminución del 79% de los ataques respecto a placebo .
- Eventos adversos graves en un 25% de los pacientes.

ARN interferente sintético (ARNsi)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute
Intermittent Porphyria

N Engl J Med 2020;
382:2289-2301

ESTUDIO ENVISION

Población del estudio

- 94 pacientes con PAH, > de 12 a.
- Con más de 2 ataques en los 6 meses previos.
- randomizados 1:1



Givosirán sc
(2,5mg/kg)
VS
Placebo sc



6 meses

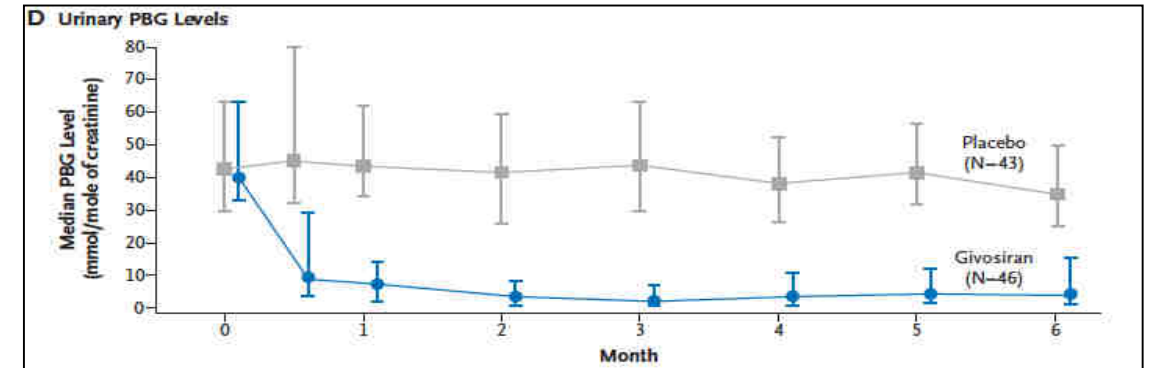
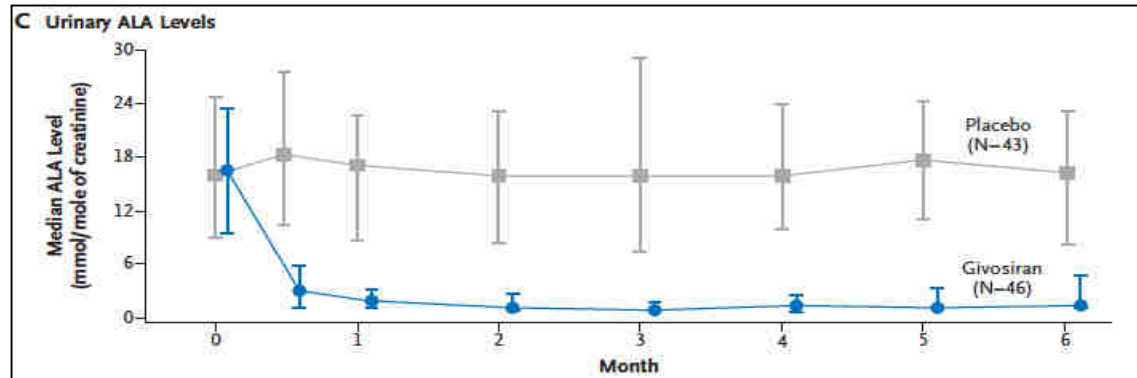
Objetivo principal

- Disminución del número de crisis

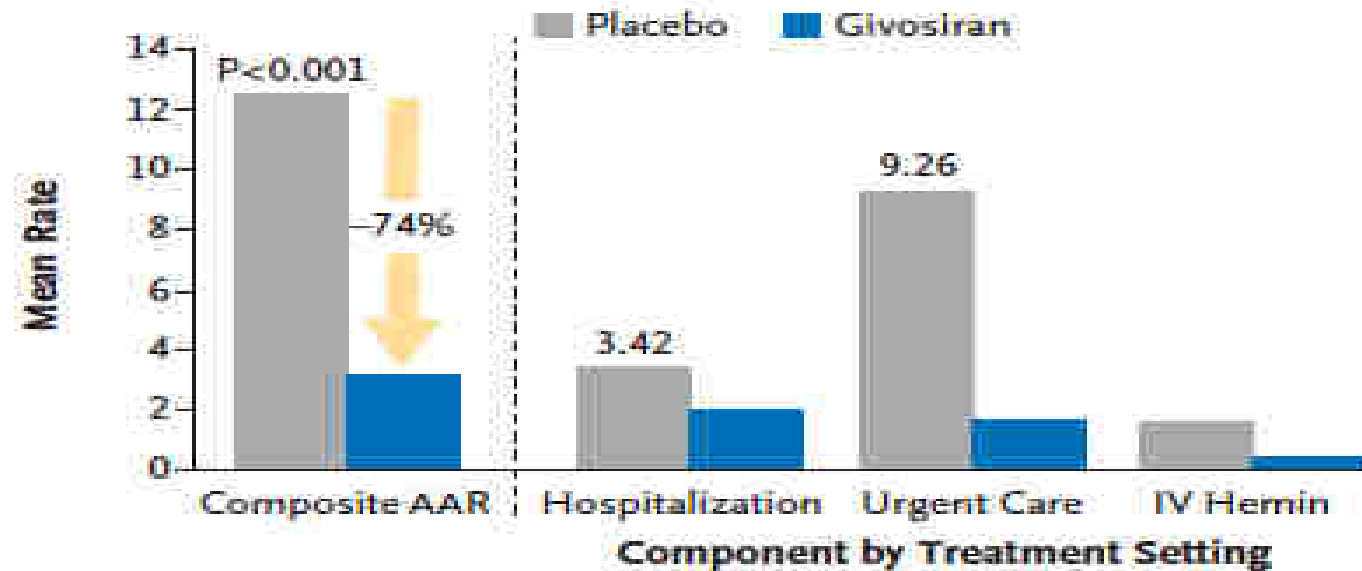
Objetivo secundarios

- ↓ ALA, PBG
- ↓ Dosis de hemina
- ↓ Dolor, fatiga, náuseas
- Mejora calidad de vida

ARN interferente sintético (ARNsi)



A Mean Annualized Attack Rate and Its Components



ARN interferente sintético (ARNsi)

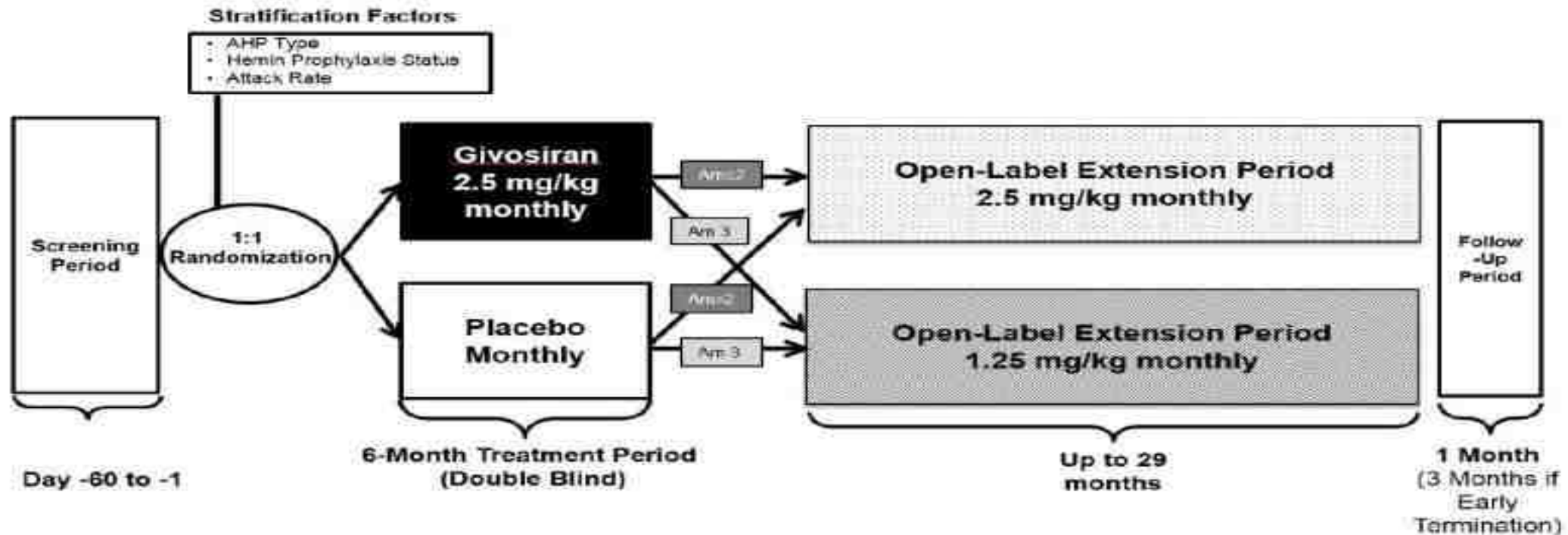
Table 3. Adverse Events in All Trial Patients.*

Adverse Events	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	37 (80)	43 (90)
Any severe adverse event	5 (11)	8 (17)
Any serious adverse event	4 (9)	10 (21)
Any adverse event leading to discontinuation of the trial regimen	0	1 (2)
Death	0	0
Adverse events with higher frequency (≥ 5 percentage points) in the givosiran group		
Injection-site reaction†	0	12 (25)
Nausea	5 (11)	13 (27)
Chronic kidney disease	0	5 (10)
Decreased eGFR	0	3 (6)
Rash	0	3 (6)
Increased alanine aminotransferase	1 (2)	4 (8)
Fatigue	2 (4)	5 (10)

ESTUDIO OLE : Fase de Extension

> [Liver Int.](#) 2021 Oct 30. doi: 10.1111/liv.15090. Online ahead of print.

Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study



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).

6 meses

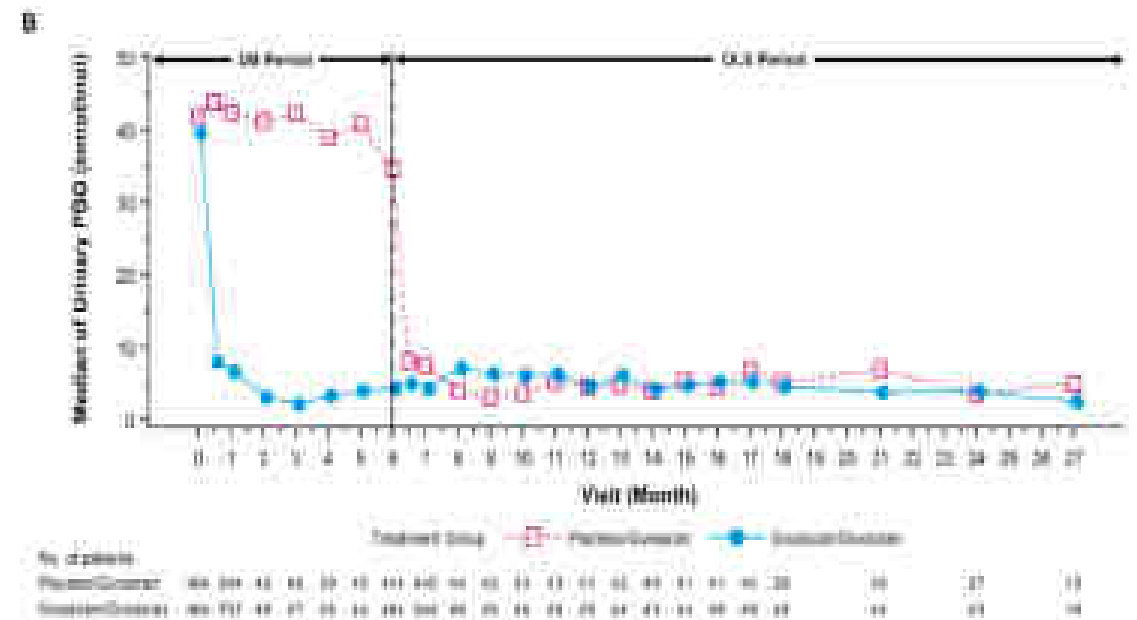
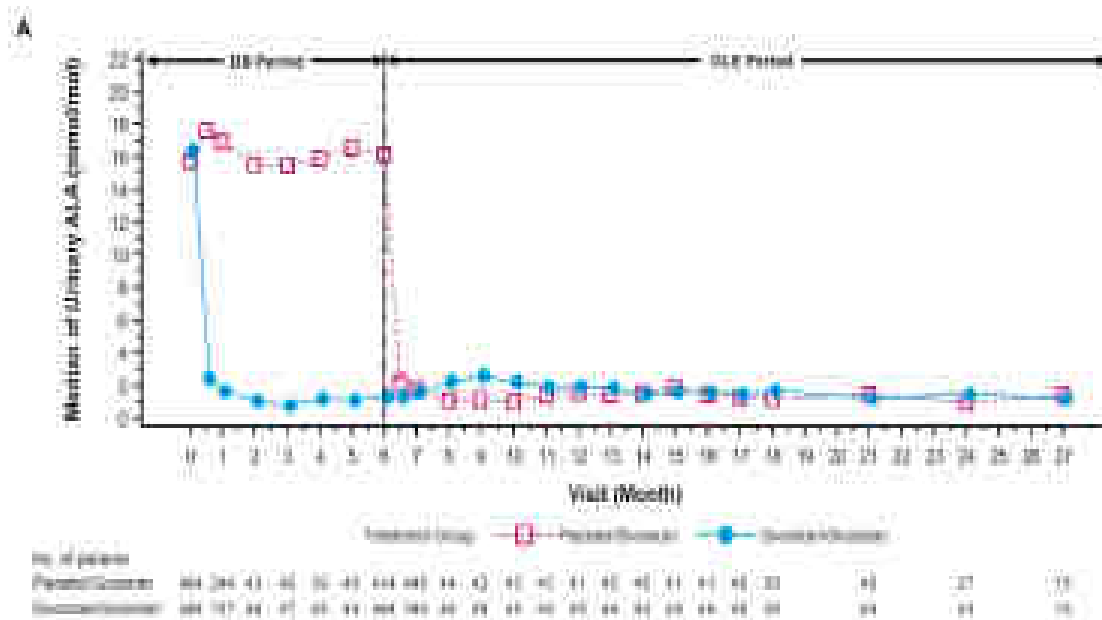
OLE periodo



OLE PERIODO

- ## ○ Niveles de ALA y PBG en el grupo givosirán y en el placebo givosiran

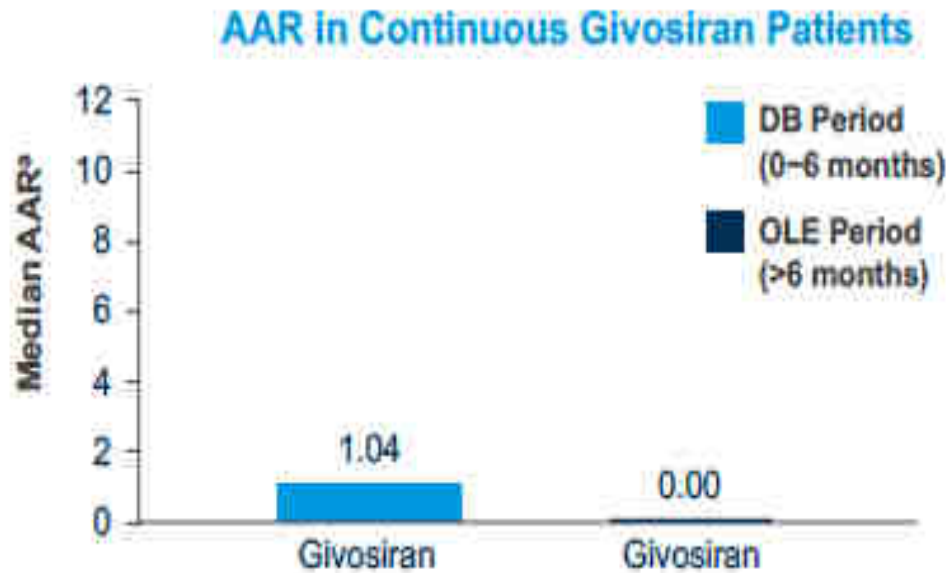
In the placebo-givosiran crossover and continuous givosiran groups, givosiran treatment led to sustained lowering of median ALA levels to near normal and to lowering of PBG levels by >75% through Month 24³



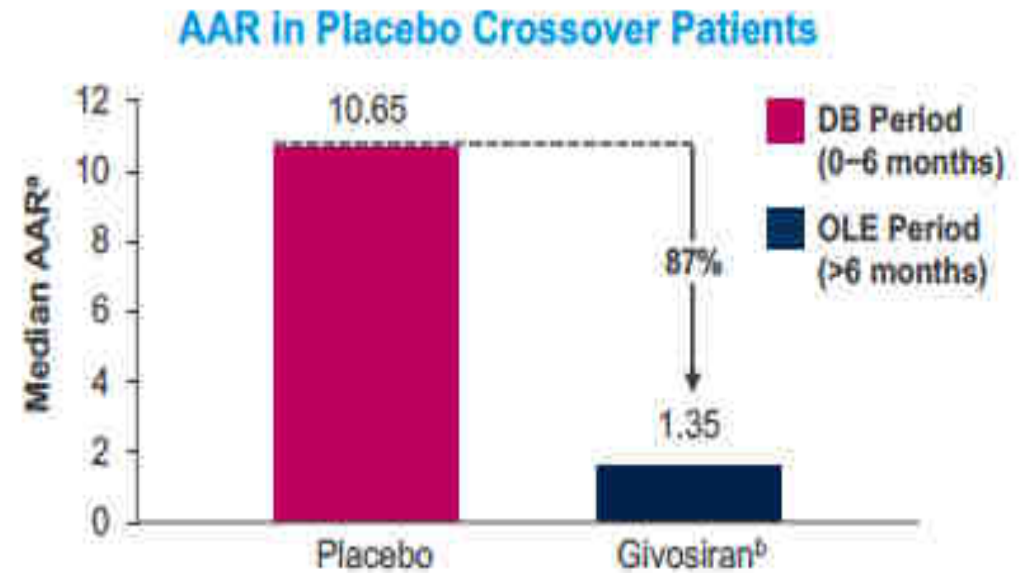
OLE PERIODO

- **Frecuencia de crisis** (hospitalización, visita a urgencias o administración de hemina)

Grupo givosirán → givosiran



Grupo placebo → givosiran

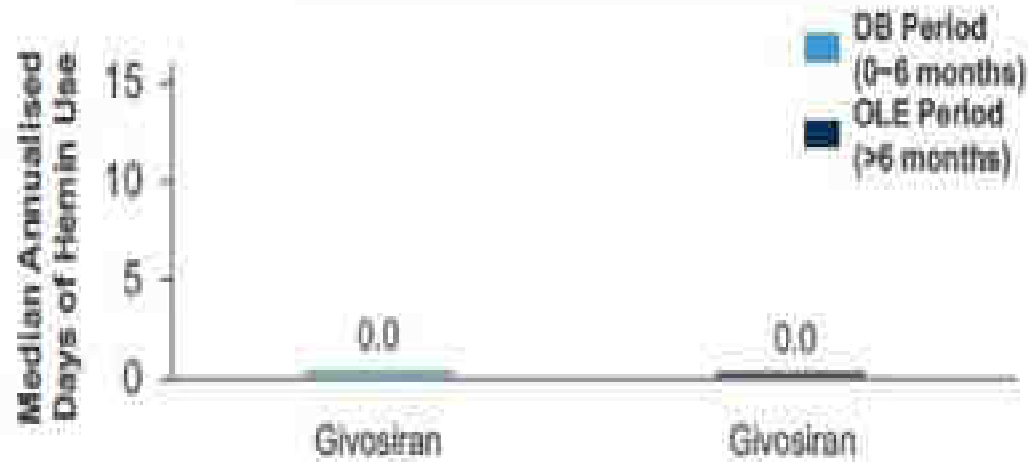


Proportion of Composite Attack-Free Patients by 3-Month Interval during DB and OLE Periods^c

Results: Hemin Use

The proportion of patients with no days of hemin use increased during the OLE period versus the DB period

Annualised Days of Hemin Use
in Continuous Givosiran Patients



Annualised Days of Hemin Use
in Placebo Crossover Patients

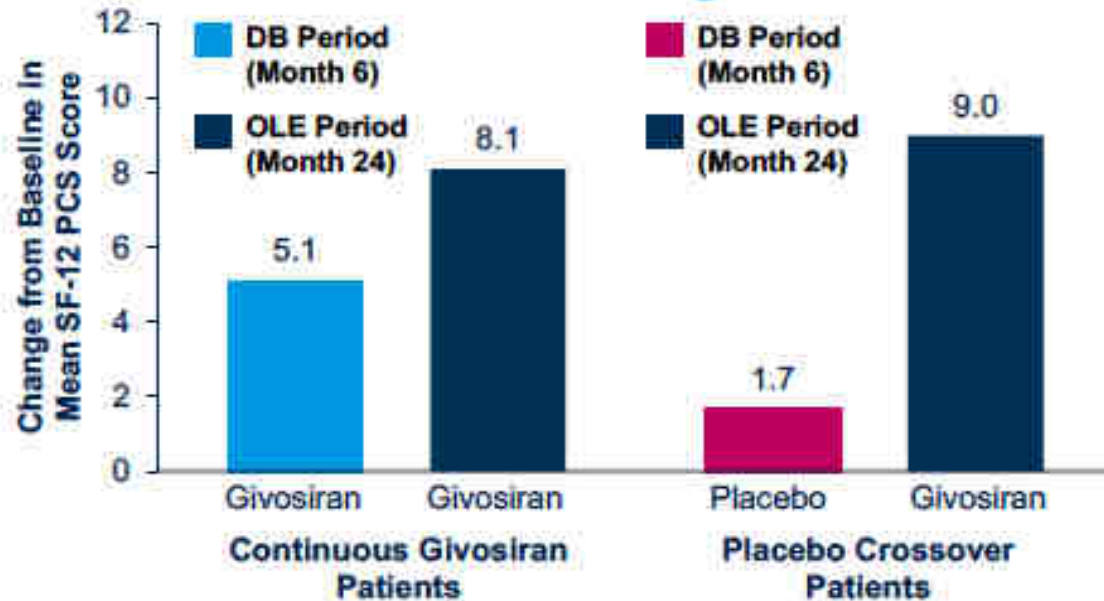


OLE PERIODO

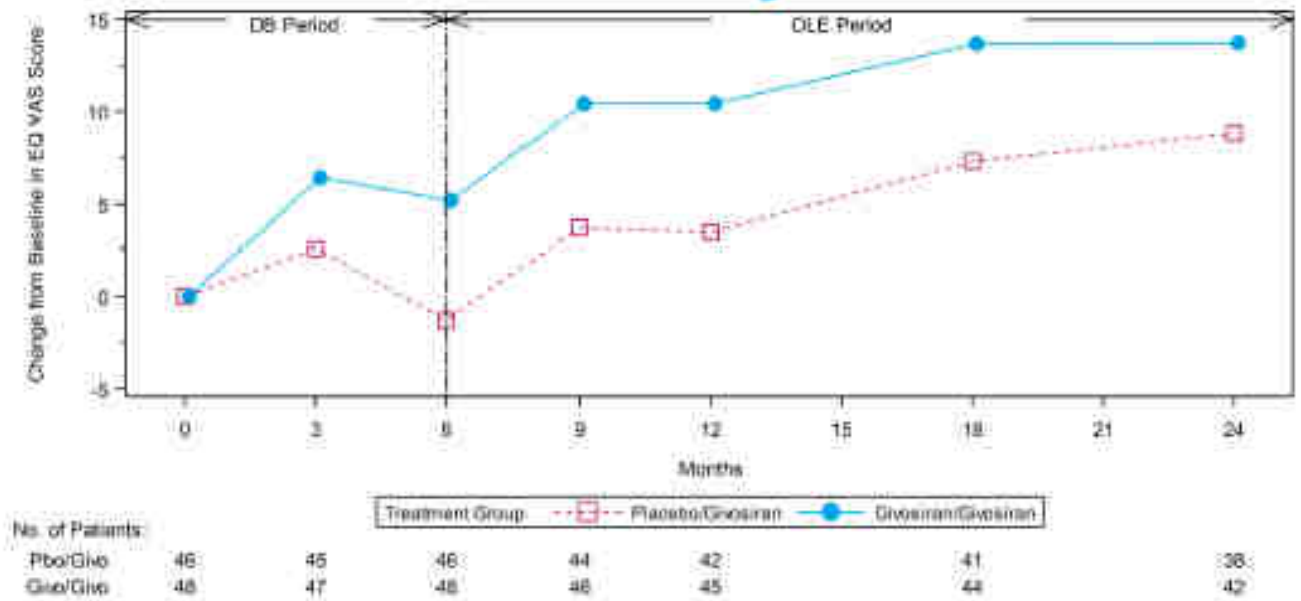
Results: Quality of Life

With givosiran, patients experienced improvements in QOL, as reflected in SF-12 PCS scores and EQ-VAS scores

Change in SF-12 PCS Scores from Baseline through OLE Period^a



Change in EQ-VAS Scores from Baseline through OLE Period^b



OLE PERIODO

Results: Adverse Events^a

≥1 Event, n (%) ^b	Placebo–Givosiran Crossover (n=46)	Continuous Givosiran (n=48)	All Patients Who Received Givosiran (N=94)
AE	43 (94)	47 (98)	90 (96)
SAE ^c	13 (28)	15 (31)	28 (30)
Severe AE	14 (30)	13 (27)	27 (29)
AE leading to treatment discontinuation	2 (4)	1 (2)	3 (3)
AE leading to study withdrawal	2 (4)	1 (2)	3 (3)
Death	0	0	0

- The most common treatment-related AEs were injection-site reactions (29% [27/94] patients), nausea (20% [19/94]), and fatigue (13% [12/94])
- SAEs reported in ≥2% of patients included blood homocysteine increased, CKD, device breakage, pyrexia, and UTI (each occurred in 2 patients)
- Hepatic AEs were reported in 17 (18%) patients; all were mild to moderate in severity
- Renal AEs (mostly increased blood creatinine and/or decreased eGFR) were reported in 21 (22%) patients; none led to treatment discontinuation
 - Small decreases in eGFR observed early in therapy stabilized over Months 12 to 24



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de givosiran (Givlaari®) en porfiria hepática aguda (PHA)

IPT, 44/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de octubre de 2021[†]

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para el medicamento GIVLAARI® en el tratamiento de la porfiria hepática aguda intermitente, en pacientes adultos que deberán cumplir los dos criterios siguientes:

- Paciente con ≥ 2 crisis en los últimos 6 meses.*
- Paciente con niveles de ALA o PBG en orina ≥ 4 veces el límite superior del rango normal [ULN] y síntomas crónicos.*

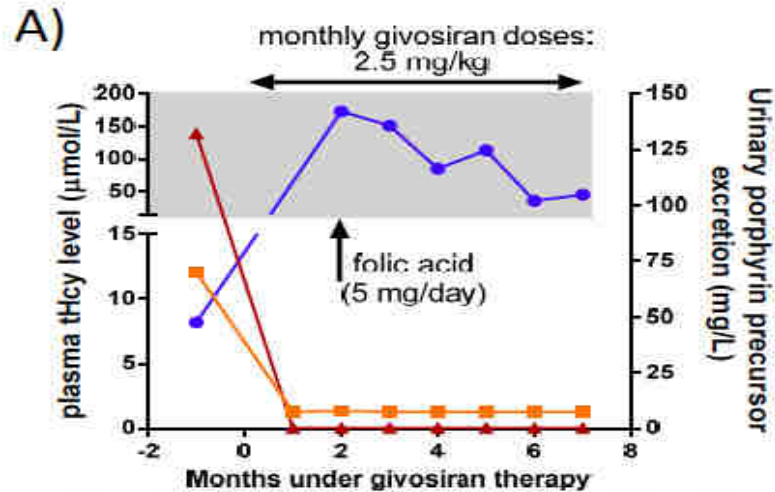
En el caso de pacientes en tratamiento crónico con hemina deberán cumplir la condición de paciente con niveles de ALA o PBG ≥ 4 veces el límite superior del rango normal [ULN] y síntomas crónicos y/o historial de ≥ 4 crisis al año.

ARN interferente sintético (ARNsi)

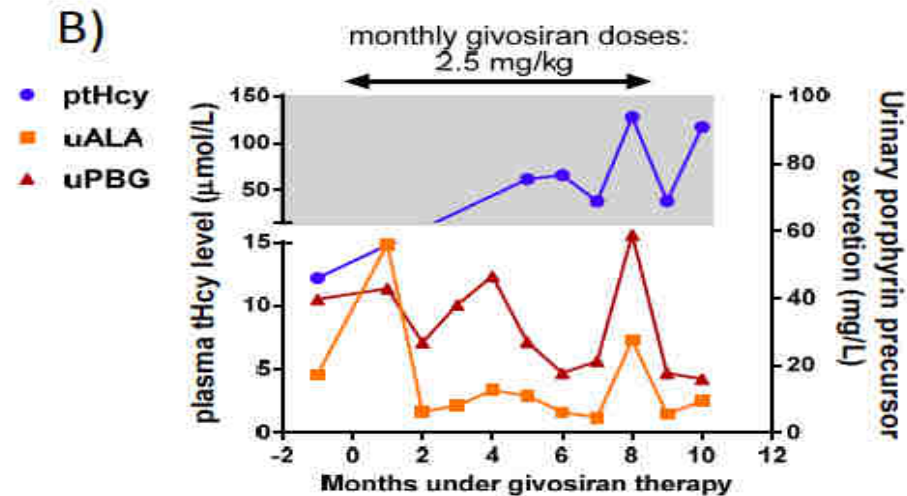
Nuestra experiencia:

- 90 pacientes con **PAH sintomática** (60 PAI, 16 CPH y 14PV).
- 5 pacientes tratados con Givosiran, excelente evolución clínica, escasos efectos secundarios. Aumento de Homocisteína

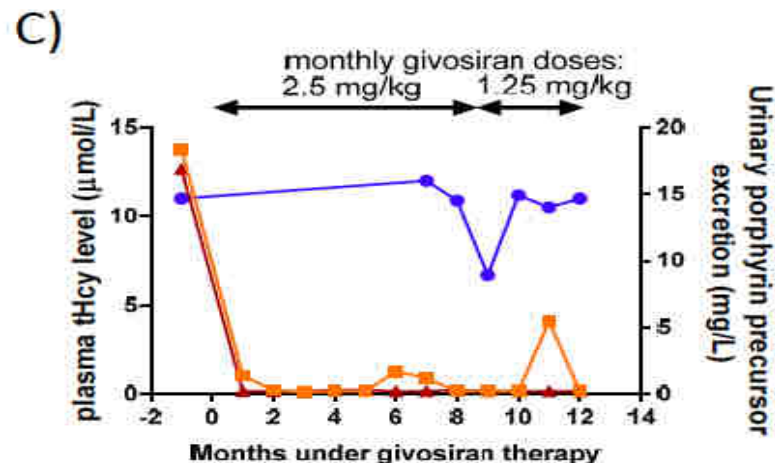
ARN interferente sintético (ARNsi)



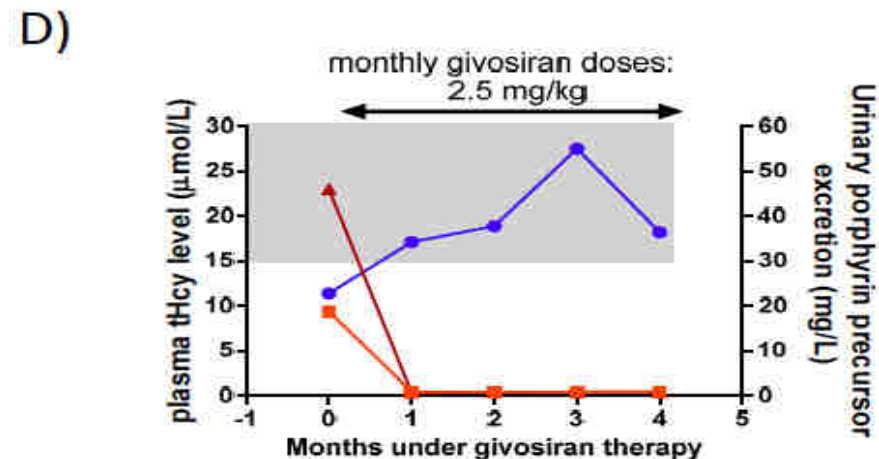
Normal values of Vit. B12; Low plasma folic acid: 3.2 ng/ml at baseline and >11 ng/ml from month 5



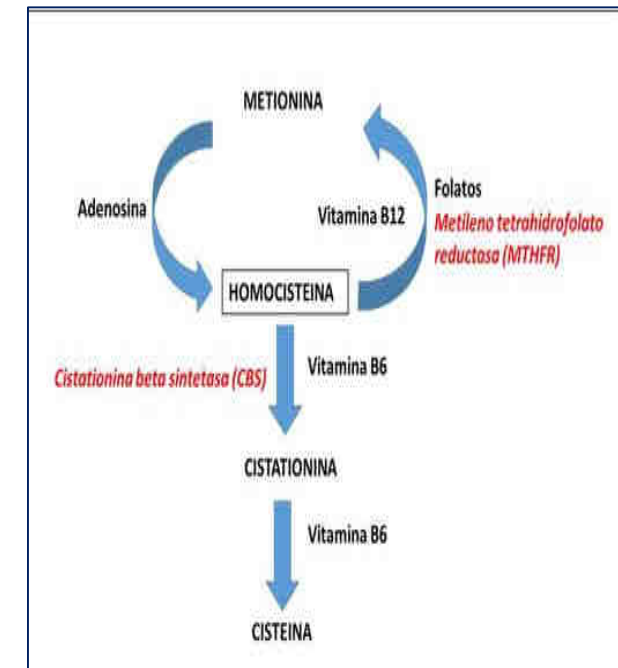
Normal values of plasma Vit. B12 and folic acid; Low plasma Vit. B6: <9 nmol/L



Normal values of plasma Vit. B12 and folic acid; Low plasma Vit. B6: 19.4 nmol/L



Normal values of plasma Vit. B12 and Folic acid



ARN interferente sintético (ARNsi)

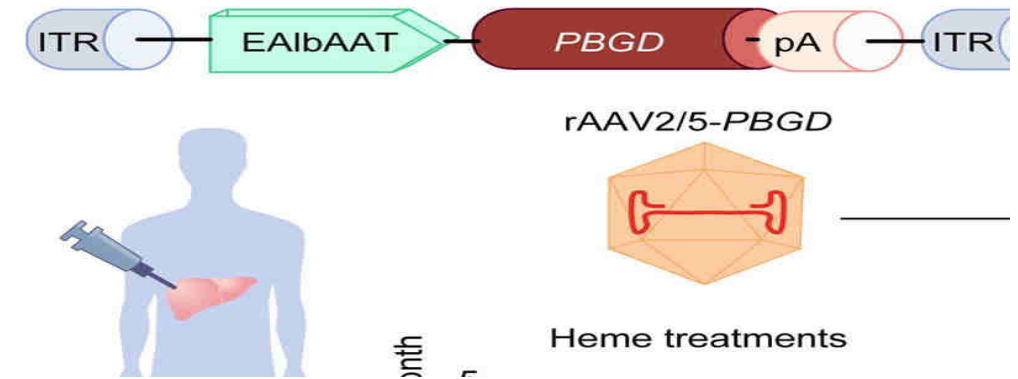
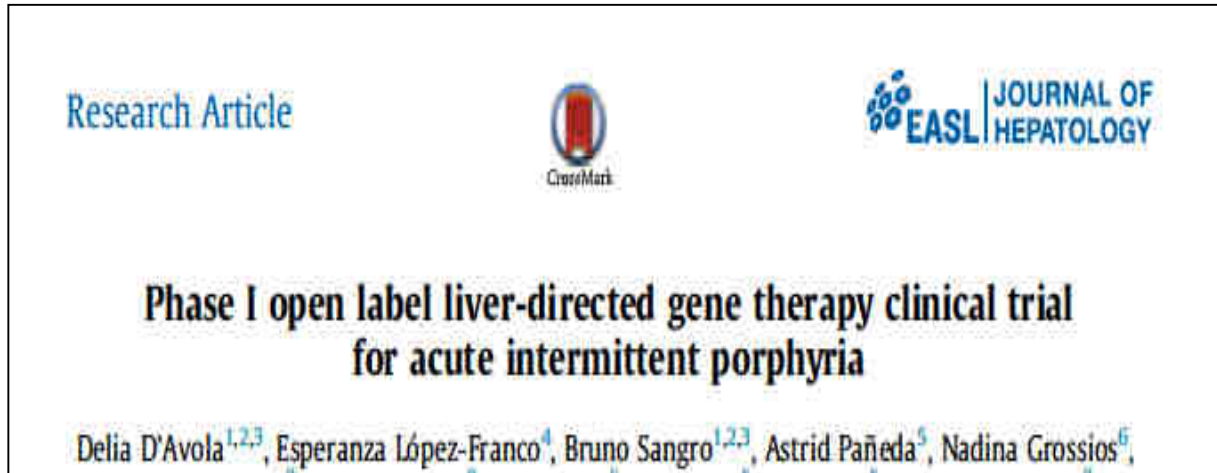
Controversias:

- Otras hemoproteínas implicadas?
- Tiempo de mantenimiento del tratamiento?



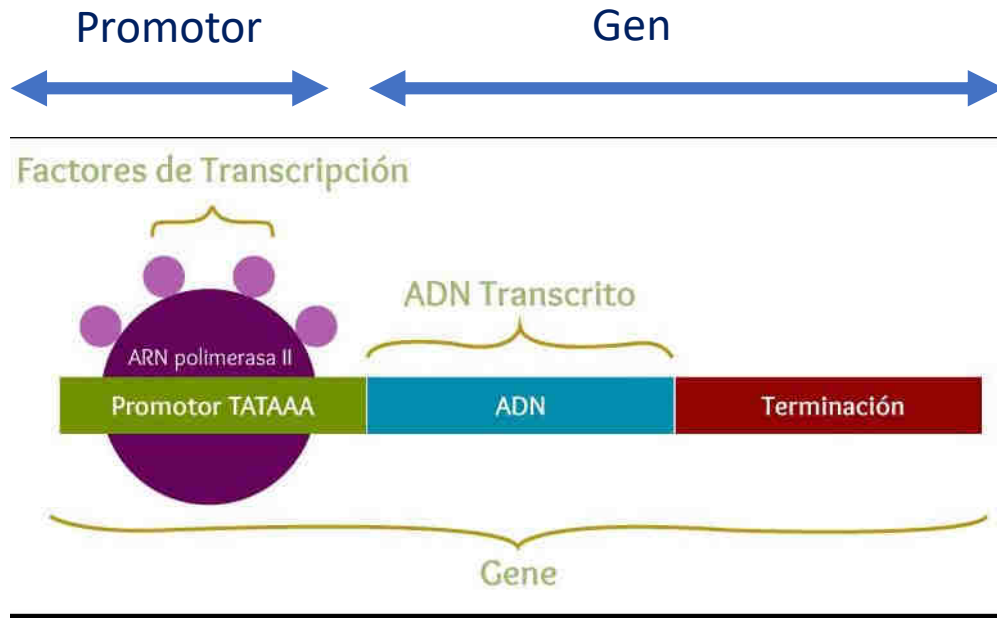
Terapia génica mediada por virus (rAAV- / 5-PBGD)

Journal of Hepatology 2016 vol. 65 j



- Se trataron 4 cohortes de 2 pacientes cada una con dosis ascendente del fármaco
- La administración fue segura.
- Impacto positivo en la clínica, pero no se objetivó cambios en ALA y PBG.
- No se alcanzó dosis terapéutica

Terapia génica mediada por virus (rAAV- / 5-PBGD)



- Sobreexpresión del gen PBGD mediante la inserción de un promotor.
- Ese promotor regule su en función de la exposición a estímulos.

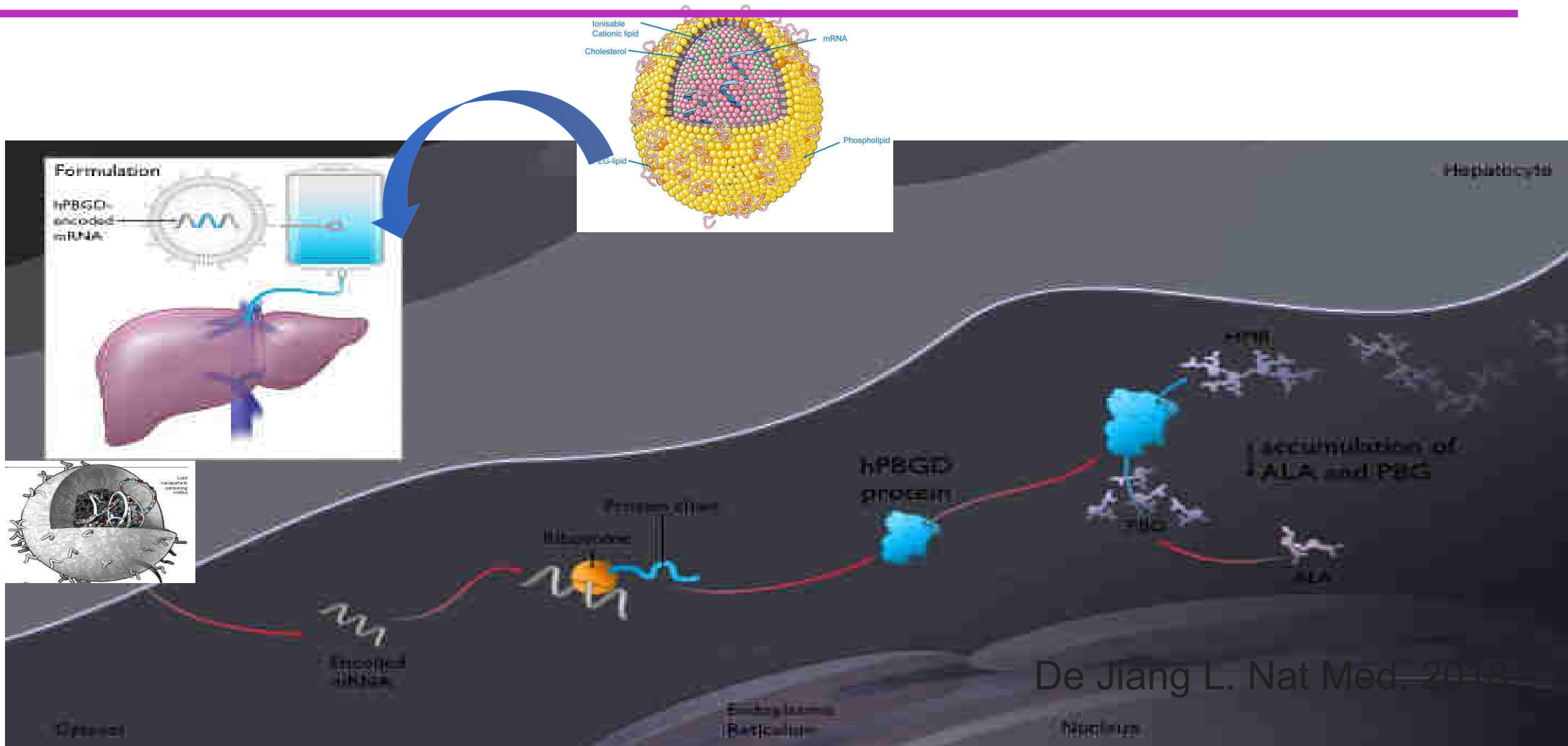
GENERAL ARTICLE

Bioengineered PBGD variant improves the therapeutic index of gene therapy vectors for acute intermittent porphyria

Human Gene Therapy, Vol. 29, No. 4 | Research Articles

An Inducible Promoter Responsive to Different Porphyrinogenic Stimuli Improves Gene Therapy Vectors for Acute Intermittent Porphyria

RNA mensajero



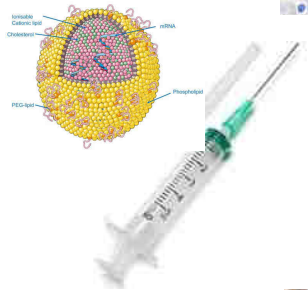
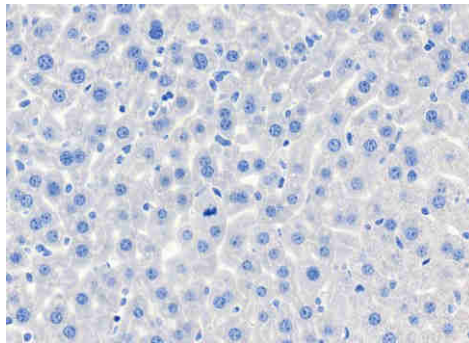
RNA mensajero

The diagram illustrates the ALA dehydratase (ALA-DE) pathway and its regulation. The pathway is divided into two compartments: **Sangre** (Blood) and **Higado** (Liver). In the liver, **Glicina** and **Succinil CoA** are converted to **ALA** by the enzyme **ALAS1**. **ALA** is then converted to **PBG**. **PBG** is transported to the blood, where it is converted to **HMB** by the enzyme **PBGD**. The conversion of **PBG** to **HMB** is shown as inhibited (marked with a red X). The diagram also shows the regulation of **PBGD** by a blue oval containing **mRNA PBGD** and **rAAV5-PBGD**, which is indicated by a blue arrow pointing to a plus sign (+) above the **PBGD** box.

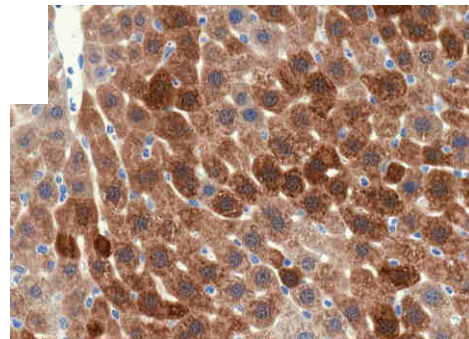
RNA mensajero

Control liver

PK of hepatic PBGD activity in AIP & Wild Type mice



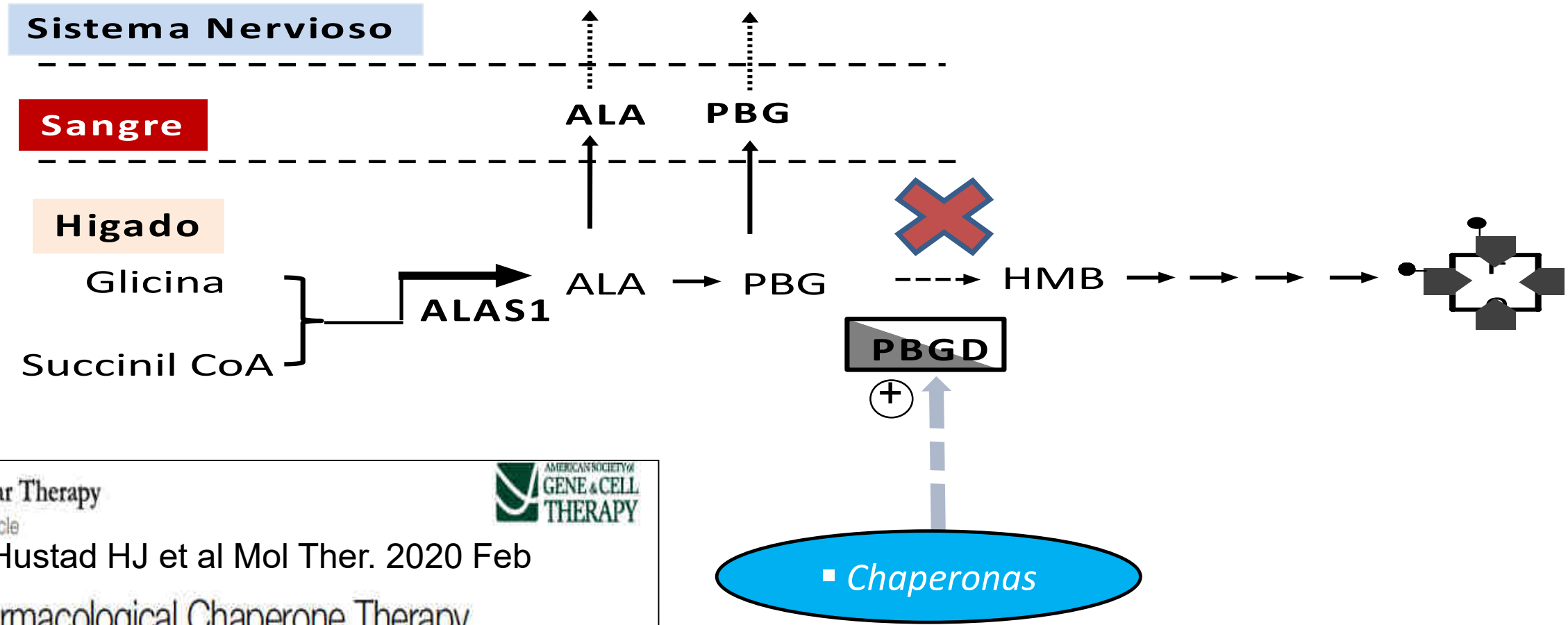
PBGD mRNA



- Alta expresión de la proteína PBGD en hígados de ratón en menos de 2 h
- Expresión hepática de PBGD en más del 90% de los hepatocitos a los 10 días
- Disminución de los niveles de ALA y PBG en pocas horas.
- Demostrado en ratones, conejos y primates

Chaperona

Dr Fontanella, pendiente de publicación



Molecular Therapy

Original Article

Hustad HJ et al Mol Ther. 2020 Feb

A Pharmacological Chaperone Therapy
for Acute Intermittent Porphyria



NOVEDADES EN EL MANEJO DE LA PORFIRIA CUTANEAS

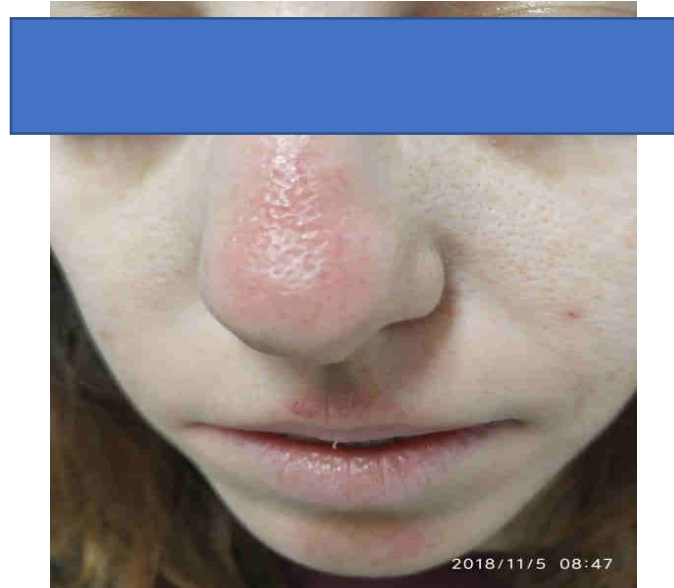
PORFIRIA CUTANEA TARDA



- Porfiria más común, la mayor parte esporádicas
- Fotosensibilidad
- Tratamiento:
 - Retirada de factores predisponentes
 - **Tratamiento VHC**
 - Flebotomia +/- Hidroxicloroquina
 - Fotoprotección

NOVEDADES EN EL MANEJO DE LA PORFIRIA CUTANEA

PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA



- **APROVADO:** Afamelanotide: hormona estimulante de melanocitos humanos, implante sc cada 2 meses, **no financiado**
- **EN ENSAYO:** MT-7117 (Dersimelagon): vía oral, R de melanocortina, aumenta producción de melanina
- **PRECLÍNICA:** oligonucleótido antisentido **AON-V1:** La mayoría de los pacientes con EPP son portadores del polimorfismo IVS3-48C> T, que conduce a transcripción de ARNm inestable

NOVEDADES EN EL MANEJO DE LA PORFIRIA CUTANEAS

PORFIRIA DE GÜNTHER



- Porfiria poco frecuente, fotosensibilidad con tendencia a mutilaciones
- Tratamiento actual: fotoprotección
- PRECLÍNICA: ciclopírox se une al UROS y estabiliza su forma plegada (chaperona)

CONCLUSIONES:

- Las opciones de tratamiento de las porfirias hasta ahora han sido limitadas al manejo sintomático
- Ha habido avances importantantes en el tratamiento de la PAH
 - Givosirán (RNAi) ha demostrado ser un tratamiento eficaz en el tratamiento de las PAH recidivantes.
 - La terapia con RNAm es prometedora pero aún está en fases pre humanas.
 - La terapia génica vehiculizada con adenovirus no alcanzo dosis terapéutica
 - Otras vías de tratamiento aún están en investigación
- En porfirias fotosensibles los modificadores de la producción de melatonina puede ser una solución eficaz.
- Debemos avanzar en el tratamiento de porfirias tan graves como porfiria de Günther.



Seamos Porfiria Conscientes

Ante todo cuadro de **dolor abdominal** de
origen desconocido
o **fotodermatosis**

porfiria ?



“El talento gana partidos, pero el trabajo en equipo y la inteligencia ganan campeonatos”

gracias



montserrat.morales@salud.madrid.org