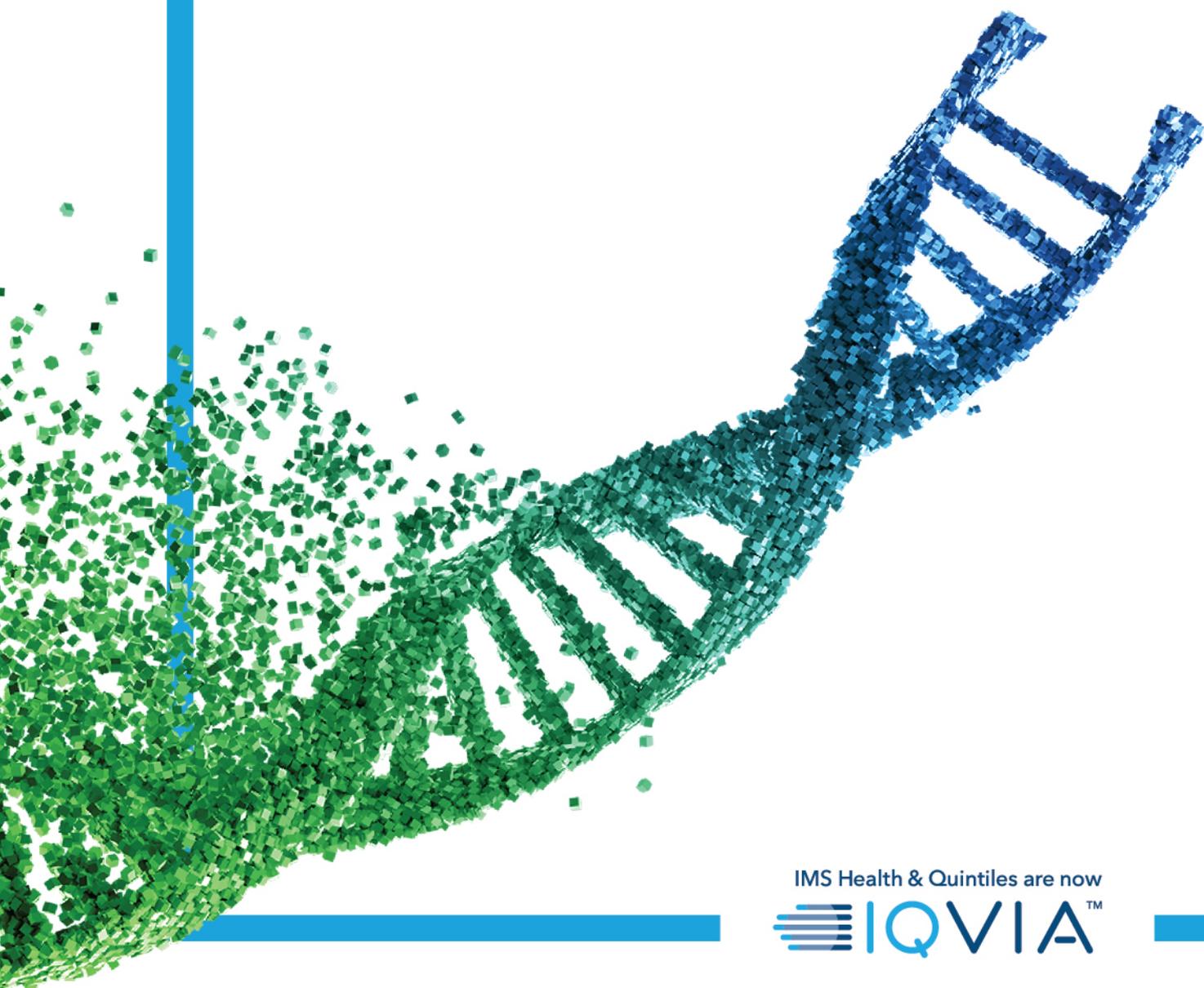


DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM  
SAÚDE PRAPARADO PARA O MINISTÉRIO DA  
SAÚDE - CONITEC

Givlaari<sup>®</sup> (givosirana) para o  
tratamento de porfirias hepáticas  
agudas

Dezembro, 2020



IMS Health & Quintiles are now

 **IQVIA**<sup>™</sup>

## Sumário

---

Sumário .....	2
Lista de figuras .....	5
Lista de tabelas.....	7
Lista de abreviaturas e siglas .....	10
1. Descrição clínica.....	11
1.1 Características clínicas .....	11
1.2 Epidemiologia.....	15
1.3 Tratamentos .....	16
1.4 Diretrizes clínicas .....	19
1.4.1 Política de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS (Brasil) 19	
1.4.2 <i>Porphyrias Consortium of the National Institutes of Health's Rare Diseases Clinical Research Network</i> .....	19
1.4.3 <i>British and Irish Porphyria Network guideline</i> .....	21
1.5 Necessidade não atendida e carga da doença .....	22
1.6 Tecnologia.....	24
1.6.1 Indicações, contraindicações e estrutura química .....	24
1.6.2 Farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas.....	25
1.7 Comparador .....	26
2. Evidências científicas.....	28
2.1 Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade.....	28
2.2 Busca de evidências e extração dos dados .....	28
2.3 Síntese das evidências científicas .....	29
Sardh et al. 2019 (NCT02452372) .....	30
ENVISION (NCT03338816) (39).....	34
2.4 Avaliação da qualidade metodológica.....	44
2.5 Evidências adicionais .....	44
3. Avaliação por agências de ATS internacionais.....	52
4. Análise Econômica: Custo-efetividade .....	53

4.1.	Objetivo do estudo e tipo de análise .....	53
4.2.	Intervenção e comparador .....	53
4.3.	Horizonte temporal e taxa de desconto.....	53
4.4.	Estrutura do modelo .....	53
4.5.	Transição entre estados.....	55
4.5.1.	Givosirana .....	55
4.5.2.	BSC.....	56
4.6.	Parâmetros demográficos .....	57
4.7.	Parâmetros clínicos.....	58
4.7.1.	Taxa anual de crises agudas .....	58
4.7.2.	Descontinuação do tratamento .....	58
4.7.3.	Eventos adversos relacionados ao tratamento .....	59
4.7.4.	Comorbidades associadas aos estados de saúde.....	59
4.7.5.	Impacto da menopausa na história natural da doença .....	60
4.7.6.	Mortalidade .....	61
4.7.7.	Utilidade .....	61
4.8.	Parâmetros econômicos.....	63
4.8.1.	Custo farmacológico e de administração .....	63
4.8.2.	Custo de tratamento de crises .....	63
4.8.3.	Custo de manejo de eventos adversos associados ao tratamento.....	67
4.8.4.	Custo de manejo das condições crônicas.....	67
4.8.5.	Custo de dependência em opioides.....	68
4.9.	Parâmetros para análise de sensibilidade .....	69
4.10.	Resultados.....	69
4.10.1.	Caso base (análise principal) .....	69
4.10.2.	Análises alternativas .....	70
4.10.3.	OWSA .....	71
4.10.4.	PSA.....	72
4.11.	Limitações.....	72
5.	Análise Econômica: Impacto Orçamentário.....	74
5.1.	Objetivo do estudo e tipo de análise .....	74
5.2.	Horizonte temporal e taxa de desconto.....	74
5.3.	Estrutura do modelo .....	75

5.4.	Transição entre estados.....	75
5.5.	Parâmetros clínicos.....	76
5.5.1.	Taxa anual de crises.....	77
5.5.2.	Comorbidades associadas aos estados de saúde.....	77
5.5.3.	Eventos adversos relacionados ao tratamento.....	78
5.6.	Parâmetros demográficos.....	78
5.7.	Participação de mercado ( <i>market share</i> ).....	79
5.8.	Parâmetros econômicos.....	80
5.8.1.	Custo farmacológico e de administração.....	81
5.8.2.	Custo de tratamento de crises.....	81
5.8.3.	Custo de manejo de eventos adversos associados ao tratamento.....	82
5.8.4.	Custo de manejo das condições crônicas.....	82
5.9.	Resultados.....	83
5.9.1.	Caso base (análise principal).....	83
5.9.2.	Análise alternativa.....	84
5.10.	Limitações.....	85
6.	Considerações Finais.....	86
7.	Referências.....	87

## Lista de figuras

---

Figura 1. Via de síntese do heme.....	12
Figura 2. Manifestações de porfiria hepática aguda.....	15
Figura 3. Fórmula estrutural da givosirana e do ligante .....	25
Figura 4. Fluxograma da revisão sistemática .....	29
Figura 5. Taxa média anualizada de crises .....	33
Figura 6. Número médio anualizado de doses de hemina administrada.....	34
Figura 7. Resultados do tratamento com givosirana ou placebo quanto às taxas de crise de porfiria anualizadas (TCA) no estudo ENVISION .....	37
Figura 8. Análise pré-especificada de subgrupo de TCA em pacientes com PAI .....	37
Figura 9. Resultados dos níveis de ácido delta-aminolevulínico (ALA) e porfobilinogênio (PBG) do estudo ENVISION.....	39
Figura 10. Resultados de <i>Patient Global Impression of Change</i> do estudo ENVISION	42
Figura 11. <i>Porphyria Patient Experience Questionnaire</i> (PPEQ) em pacientes com PHA aos 6 meses .....	42
Figura 12. Número médio de crises por mês durante OLE .....	46
Figura 13. Número médio de ataques por paciente a cada 3 meses (corte de dados em 18 meses do estudo de extensão aberta) .....	48
Figura 14. Resultado de ALA urinária do estudo ENVISION (até 18 meses do estudo de extensão aberta).....	48
Figura 15. Resultado de PBG urinário do estudo ENVISION (até 18 meses do estudo de extensão aberta).....	49
Figura 16. Mediana anualizada de dias de uso de hemina no estudo ENVISION (período duplo-cego e extensão aberta, OLE) (44) .....	49
Figura 17. Mudanças médias da linha de base nos escores de SF-12 e EQ-VAS no estudo ENVISION (período duplo-cego e extensão aberta, OLE) .....	50
Figura 18. Resultados do <i>Porphyria Patient Experience Questionnaire</i> no estudo ENVISION (período duplo-cego, DC, e período de extensão aberta, OLE).....	50
Figura 19. Taxa de filtração glomerular estimada durante o tratamento com givosirana .....	51
Figura 20. Modelo de Markov de estados de saúde para análise de custo-efetividade	54
Figura 21. Tendência consistente na taxa de crises agudas durante os períodos duplo-cego e de extensão de ENVISION .....	56
Figura 22. Relação entre taxa anual de crises agudas e tempo desde o diagnóstico no estudo ENVISION.....	57

Figura 23. Curva da proporção de pacientes em tratamento (Kaplan-Meier e funções de parametrização).....	58
Figura 24. Gráfico ilustrativo da utilidade no modelo.....	61
Figura 25. OWSA: Gráfico Tornado - Givosirana vs BSC (RCEI) .....	71
Figura 26. PSA: Plano de Custo-Efetividade.....	72
Figura 27. Estrutura base da análise de impacto orçamentário .....	75
Figura 28. Modelo de Markov de estados de saúde para análise de impacto orçamentário.....	75

## Lista de tabelas

---

Tabela 1. Classificação das porfirias humanas associadas a deficiências de enzimas específicas da via biossintética do heme .....	13
Tabela 2. Dados basais do estudo NCT02452372 .....	31
Tabela 3. Eventos adversos combinados das partes A, B e C do estudo NCT02452372 .....	32
Tabela 4. Características demográficas e clínicas basais dos pacientes participantes do estudo ENVISION.....	36
Tabela 5. Resultados secundários do estudo ENVISION.....	39
Tabela 6. Perfil de segurança em pacientes com PHA no período duplo-cego.....	42
Tabela 7 - Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da Cochrane .....	44
Tabela 8. Características basais dos pacientes no estudo OLE .....	46
Tabela 9. Resultados de segurança dos pacientes utilizando givosirana <sup>a</sup> .....	51
Tabela 10. Lista de países com submissões para reembolso de givosirana.....	52
Tabela 11. Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com givosirana no ciclo 1.....	55
Tabela 12. Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com givosirana no ciclo 2.....	55
Tabela 13. Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com givosirana no ciclo 3.....	55
Tabela 14. Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com BSC do ciclo 1 ao 10.....	57
Tabela 15. Características demográficas basais dos pacientes.....	58
Tabela 16. Taxa anual de crises agudas por estado de saúde .....	58
Tabela 17. Frequência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento .....	59
Tabela 18. Proporção de pacientes por comorbidade por estado de saúde .....	60
Tabela 19. Utilidade média da população geral por faixa etária.....	62
Tabela 20. Decrementos em utilidade para condições crônicas associadas à PHA.....	62
Tabela 21. Decremento médio na utilidade devido às condições crônicas por estado de saúde.....	62
Tabela 22. Taxa de utilização de consultas e outros recursos não-farmacológicos .....	64
Tabela 23. Custo unitário de consultas e outros recursos não-farmacológicos.....	64
Tabela 24. Custos de medicamentos utilizados no tratamento de crises .....	65

Tabela 25. Taxa de utilização de medicamentos no tratamento de crises .....	65
Tabela 26. Incidência e custo de eventos adversos associados à hemina .....	66
Tabela 27. Custo de manejo das condições crônicas associadas à PHA .....	67
Tabela 28. Custo de manejo das condições crônicas por estado de saúde.....	68
Tabela 29. Resultados da ACE no caso base (análise principal).....	70
Tabela 30. Composição de custos por braço de tratamento no caso base (análise principal).....	70
Tabela 31. Resultados da ACE no caso base (análise alternativa com custos de hemina) .....	70
Tabela 32. Composição de custos por braço de tratamento no caso base (análise alternativa com custos de hemina) .....	71
Tabela 33. Resultados da ACE no caso base (análise alternativa com aumento de 20% nas comorbidades no estado TCA>24) .....	71
Tabela 34. Composição de custos por braço de tratamento no caso base (análise alternativa com aumento de 20% nas comorbidades no estado TCA>24).....	71
Tabela 35. Probabilidade de transição entre subestados para pacientes tratados com givosirana. ....	76
Tabela 36. Probabilidade de transição entre subestados para pacientes tratados com BSC. ....	76
Tabela 37. Taxa anual de crises agudas por estado de saúde .....	77
Tabela 38. Frequência das condições crônicas por estado de saúde.....	77
Tabela 39. Frequência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento .....	78
Tabela 40. Número de pacientes elegíveis ao tratamento com givosirana ao longo do horizonte temporal.....	79
Tabela 41. Participação de mercado dos tratamentos no cenário sem givosirana .....	79
Tabela 42. Participação de mercado dos tratamentos no cenário com givosirana .....	80
Tabela 43. Tipos de custos adotados na AIO.....	80
Tabela 44. Custos e posologia de givosirana .....	81
Tabela 45. Custo de manejo de cada evento adverso associado ao tratamento .....	82
Tabela 46. Custo de manejo das condições crônicas associadas à PHA .....	82
Tabela 47. Número de pacientes por tratamento a cada ano no cenário sem givosirana .....	83
Tabela 48. Número de pacientes por tratamento a cada ano no cenário com givosirana .....	83
Tabela 49. Custos no cenário sem givosirana na análise principal .....	83

Tabela 50. Custos no cenário com givosirana na análise principal .....	84
Tabela 51. Impacto orçamentário incremental na análise principal .....	84
Tabela 52. Impacto orçamentário incremental na análise alternativa.....	84

## Lista de abreviaturas e siglas

---

ALA	Ácido aminolevulínico
ALAS1	Aminolevulinato sintase 1
CPH	Coproporfiria hereditária
EA	Eventos adversos
ECR	Ensaio clínico randomizado
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
IC	Intervalo de confiança
PAI	Porfiria aguda intermitente
PHA	Porfiria hepática aguda
PBG	Porfobilinogênio
PV	Porfiria variegata
NA	Não se aplica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

# 1. Descrição clínica

---

## 1.1 Características clínicas

### PONTOS-CHAVE

- As porfirias são doenças genéticas ultra-raras, causadas por disfunções em enzimas da biossíntese do heme, que levam a acúmulo de precursores a níveis tóxicos aos tecidos.
- As porfirias hepáticas agudas (PHAs) incluem porfiria aguda intermitente (PAI), coproporfiria hereditária (CPH) e porfiria variegata (PV) que são de herança autossômica dominante, e a porfiria por deficiência de ALA desidratase, muito mais rara, de herança autossômica recessiva.
- Nas PHAs, fatores desencadeantes levam ao acúmulo dos precursores *neurotóxicos* do heme, o que pode desencadear uma crise neurovisceral aguda. Tais fatores incluem, por exemplo, certas drogas e medicamentos (xenobióticos), estresse, jejum, uso de álcool e tabagismo.
- Clínica e tipicamente, a PHA ocorre predominantemente no sexo feminino, entre 15-45 anos de idade, necessitando de medicação para o controle da dor.
  - Há dor abdominal aguda ou na região das costas, muito grave, com aumento da intensidade ao longo de dias, como também ocorrência de náuseas, vômitos, constipação, dor no peito, incapacidade de ingestão de líquido pela boca, convulsão generalizada (10-20%), taquicardia e hipertensão.
  - Além da paresia ou neuropatia motora aguda, o paciente pode apresentar mudanças no status mental, tais como mudança de comportamento, agitação e alucinação.

As porfirias são doenças genéticas ultra-raras, causadas por disfunções em enzimas específicas da biossíntese do heme, que resultam em acúmulo anormal de intermediários específicos desta via. Os sintomas dependem das características químicas destas substâncias. As porfirinas são fotorreativas e causam lesões fotocutâneas à exposição solar, enquanto acúmulo dos precursores de porfirina são relacionados às crises neuroviscerais (15). Cada porfiria representa um defeito (mutação no gene) em uma das oito enzimas que fazem parte da biossíntese do heme, o qual é um componente importante, por exemplo, da hemoglobina, mioglobina e citocromos hepáticos P450. Tal defeito resultará em uma menor quantidade da produção do heme, mas, principalmente, culminará, como mencionado, em um acúmulo

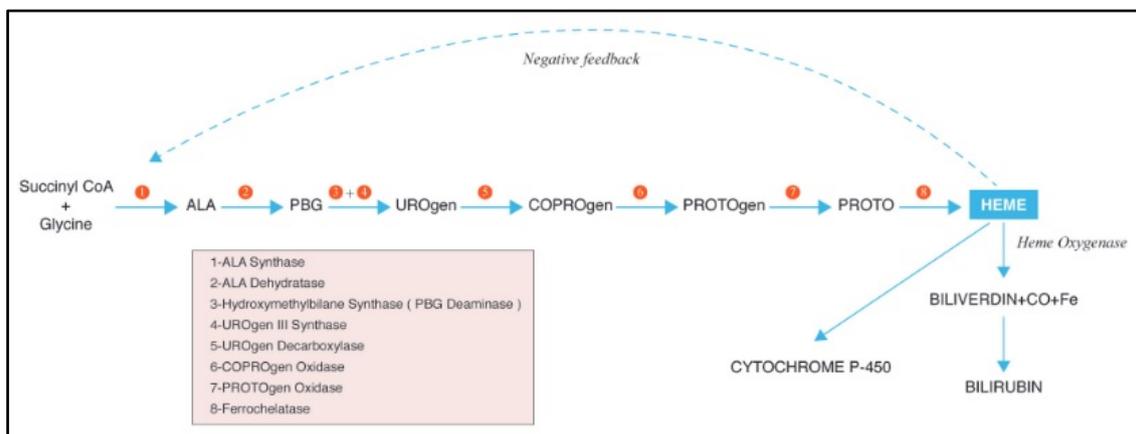
de compostos orgânicos precursores ao heme, revelando-se tóxicos aos tecidos, em altos níveis (1,2).

As porfirias podem ser classificadas como hepáticas ou eritropoiéticas, baseadas no sítio primário de produção excessiva de metabólitos intermediários ou como neuroviscerais agudas ou fotocutâneas, baseando-se em critérios clínicos (15).

As porfirias hepáticas agudas (PHAs) incluem porfiria aguda intermitente (PAI), coproporfiria hereditária (CPH) e porfiria variegata (PV), que são de herança autossômica dominante, e a porfiria por deficiência de ALA desidratase (PAD), muito mais rara, autossômica recessiva (15) (Tabela 1).

Embora a biossíntese do heme ocorra na maioria dos tecidos corporais, a medula óssea e o fígado são os principais responsáveis. Cerca de 15-20% da referida produção se deve ao fígado, o qual regula a sua própria produção via interação com a enzima aminolevulinato sintase 1 (ALAS1), que a partir de glicina e succinil coa produz o ácido delta aminolevulínico. Por outro lado, cerca de 75-80% dessa produção ocorre pela medula óssea, onde o ferro e a eritropoietina (em vez do heme) regulam a taxa de controle da ALAS2 (3,4). A via de síntese do heme, bem como as enzimas participantes das etapas, são ilustradas na Figura 1 a seguir.

**Figura 1.** Via de síntese do heme



Notas: 1- ALA sintase, 2- ALA desidratase, 3- hidroximetilbilano sintase (PBG deaminase), 4- uroporfirinogênio III sintase, 5- uroporfirinogênio decarboxilase, 6- coproporfirinogênio oxidase, 7- protoporfirinogênio oxidase, 8- ferroquelataze.  
Legenda: ALA, ácido delta-aminolevulínico; COPRO, coproporfirina; PBG, porfobilinogênio; PROTO, protoporfirina; URO, uroporfirina.

Para exemplificação, na PAI já são conhecidas mais de 390 mutações distintas na hidroximetilbilano sintase, enquanto que na coproporfiria hereditária são 65 mutações na coproporfirinogênio oxidase e na porfiria variegata, 177 mutações na protoporfirinogênio oxidase (5).

**Tabela 1.** Classificação das porfirias humanas associadas a deficiências de enzimas específicas da via biossintética do heme

<b>Tipo</b>	<b>Principais sintomas</b>	<b>Origem</b>	<b>Herança</b>	<b>Enzima deficiente</b>	<b>Localização do gene</b>	<b>Ensaio clínicos*</b>
<b>Porfirias hepáticas agudas</b>						
Porfiria por deficiência de ALA desidratase (PDA)	Neurovisceral agudo	Hepática	Autossômica recessiva	Ácido delta- aminolevulínico (ALA) desidratase	ALAD 9q34	Não
Porfiria aguda intermitente (PAI)	Neurovisceral agudo	Hepática	Autossômica dominante	Porfobilinogênio (PBG) desaminase	HMBS 11q23.3	Sim
Coproporfiria hereditária (CPH)	Neurovisceral aguda e/ou lesões cutâneas	Hepática	Autossômica dominante	Coproporfirinogênio (COPROgen) oxidase	COPROX 3q12	Sim
Porfiria variegata (PV)	Lesões neuroviscerais agudas e/ou cutâneas	Hepática	Autossômica dominante	Protoporfirinogênio (PROTOgen) oxidase	PROTOX 1q23	Sim
<b>Porfirias hepático-cutâneas</b>						
Porfiria cutânea tarda (PCT)	Lesões cutâneas bolhosas crônicas	Hepática	Autossômica dominante/espóradica	Uroporfirinogênio (URO) descarboxilase	UROD 1p34	Não
Porfiria hepatoeritropoiética (PHE)	Lesões cutâneas bolhosas crônicas	Eritro-hepático	Autossômica recessiva	URO descarboxilase	UROD 1p34	Não
<b>Porfirias eritropoiéticas cutâneas</b>						
Protoporfiria ligada ao X	Fotossensibilidade aguda ocasionalmente hepatobiliar	Eritropoiética	Ligada ao X	ALA sintetase	ALAS2 Xp11.21	Não
Porfiria eritropoiética congênita (PEC)	Lesões cutâneas bolhosas crônicas e / ou anemia	Eritropoiética	Autossômica recessiva	URO III sintetase	UROS 10q25.2	Não
Protoporfiria eritropoiética (PPE)	Fotossensibilidade aguda raramente hepatobiliar	Eritropoiética	Autossômica dominante	Ferroquelatase	FECH 18q21.3	Não

Fonte: traduzido e adaptado de Fontanellas et al. (2019) (6) \* Tipo de porfiria avaliada em ensaios clínicos de givosirana

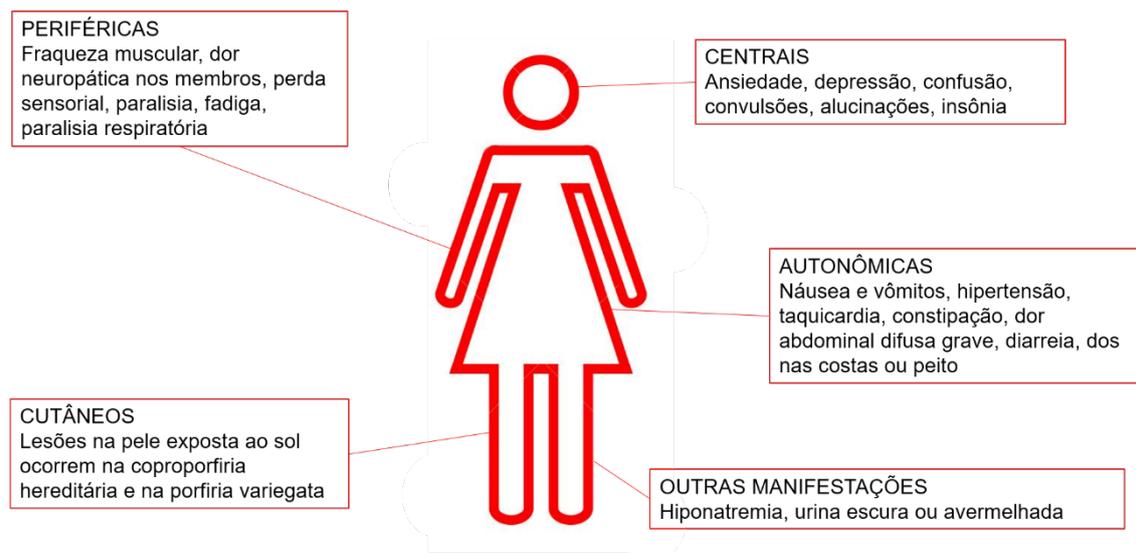
Nas PHAs, a respectiva deficiência enzimática predispõe o paciente a determinados fatores desencadeantes que levam ao acúmulo anormalmente elevado dos precursores neurotóxicos das porfirinas, o que pode desencadear uma crise neurovisceral aguda. Tais fatores incluem, por exemplo, certas drogas e medicamentos (xenobióticos), estresse, jejum, uso de álcool e tabagismo, o que aumenta a demanda por heme hepático, e a diminuição do heme hepático livre induz a síntese da ALAS, a primeira enzima limitadora da taxa na via biossintética do heme (mecanismo de *feedback* negativo) (3,7).

As porfirias podem ser herdadas de maneira autossômica dominante ou recessiva, bem como de maneira ligada ao cromossomo X. As porfirias agudas intermitente, variegata e coproporfiria hereditária são condições autossômicas dominantes que afetam igualmente homens e mulheres. Já a porfíria por deficiência de ácido aminolevulínico desidratase é uma condição autossômica recessiva extremamente rara. Além destas causas genéticas, as PHAs podem ser desencadeadas por diferentes tipos de drogas, supondo-se a ocorrência de uma interação destas com as enzimas hepáticas envolvidas na biossíntese do heme (2,7).

Dois grupos principais são estabelecidos, de acordo com as manifestações das porfirias. Há aquelas que se caracterizam por crises neurológicas (p. ex. convulsões, psicose, dor grave nas costas e no abdômen, polineuropatia aguda) e, em menor grau, há as porfirias com manifestações cutâneas, geralmente representadas por erupções cutâneas bolhosas ou hipertricose (2). No entanto, sabe-se que mais de 90% dos indivíduos com as respectivas mutações genéticas permanecem assintomáticos ao longo da vida. Este fato sugere que há uma grande importância de fatores ambientais, demográficos, metabólicos e tóxicos no desenvolvimento de crises agudas dos tipos de porfirias (8).

Clínica e tipicamente, as PHAs ocorrem predominantemente no sexo feminino, entre 15-45 anos de idade, necessitando de medicação para o controle da dor. Há dor abdominal aguda ou na região das costas com aumento da intensidade ao longo de dias, não sendo localizada por exames e muito grave, como também ocorrência de náuseas, vômitos, constipação, dor no peito, incapacidade de ingestão de líquido pela boca, convulsão generalizada (10-20%), taquicardia e hipertensão. Não ocorre febre ou leucocitose, já que a dor é de origem neuropática. Além da paresia ou neuropatia motora aguda, o paciente pode apresentar mudanças no status mental, tais como mudança de comportamento, agitação e alucinação (5). A Figura 2 mostra esquematicamente as manifestações da PHAs.

**Figura 2.** Manifestações de porfiria hepática aguda



Elaboração própria. Fontes: Anderson et al. (2005) (9); Puy et al. (2010) (10); Harper e Sardh (2014) (11); Balwani et al. (2017) (7); Bissell et al. (2017) (12)

Além destes achados clínicos, um estudo recente demonstrou a associação das PHAs com o risco para o desenvolvimento de câncer de fígado primário, através de uma coorte populacional norueguesa. Em cerca de uma década, indivíduos com PHAs foram identificados pelo Centro Norueguês de Porfiria, e os pacientes com diagnóstico de câncer, pelo Registro de Câncer da Noruega. Verificou-se que a incidência anual de câncer de fígado primário foi 0,35% em indivíduos com PHAs (n= 251) em comparação à 0,003% na população de referência (n= 4.398.546). Isto proporcionou a verificação de que tal tipo de câncer é substancialmente maior nos indivíduos com PHAs quando comparados à população de referência (*hazard ratio* (HR) ajustado, 108; Intervalo de Confiança, IC95%, 56-207), sendo este risco maior nas mulheres (168 vezes) do que nos homens (70 vezes) (13).

## 1.2 Epidemiologia

### PONTOS CHAVE

- Não há dados epidemiológicos robustos de PHA disponíveis no Brasil e, mesmo em outros países, estudos epidemiológicos são escassos.
- A prevalência na Europa é estimada em um caso por 100.000 habitantes e a maioria dos casos com PAI.
- A CONITEC, em seu documento ‘Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras’, contextualiza as porfirias no cenário de doenças raras.

- O registro da Associação Brasileira de Porfiria (ABRAPO) identificou 293 pacientes com PHAs entre 2007 e 2015.

As porfirias representam um conjunto de doenças ultra-raras, o que torna difícil a estimativa da sua prevalência. De acordo com o estudo desenvolvido por Elder e colaboradores, a prevalência de PHAs na Europa é estimada em 1 indivíduo por 100.000 habitantes e a maioria tem PAI (14). A prevalência combinada das porfirias é de aproximadamente 5 casos por 100.000 pessoas (15) e há descrições de prevalência combinada de 1 em 200.000 indivíduos, na Europa oriental (1). Autores estimam prevalência de 1 em 25.000 indivíduos nos EUA e uma prevalência mundial entre 1 em 500 a 1 em 50.000 indivíduos (2).

Não há dados epidemiológicos robustos sobre PHAs disponíveis no Brasil e, mesmo em outros países, estudos epidemiológicos são escassos. A CONITEC, em seu documento ‘Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras’, contextualiza as porfirias no cenário de doenças raras (16). O registro da Associação Brasileira de Porfiria (ABRAPO) identificou 293 pacientes com PHA entre 2007 e 2015 (17). Considerando o total de casos de porfiria identificados, 74% eram mulheres e 59% apresentavam PAI. As características dos pacientes corresponderam aos perfis de pacientes norte-americanos e do Reino Unido (17).

Importante ressaltar que a porcentagem de indivíduos com o genótipo da doença que expressa o fenótipo, ou seja, a penetrância da doença é baixa. A literatura reporta que esta penetrância pode variar de 2% a 3% (18) e há registros de que pode ser inferior a 1% (19). De acordo com Elder e colaboradores (14), entre 3 e 5% dos pacientes de PAI precisam lidar com crises agudas recorrentes.

### 1.3 Tratamentos

#### PONTOS-CHAVE

- O cuidado atual ao paciente com PHA consiste em descontinuação de qualquer potencial precipitante das crises e correto aporte calórico, tanto para prevenção quanto para o manejo das crises agudas.
- O tratamento das crises consiste no manejo da dor, náusea e, para casos moderados a graves, a utilização de hemina, um inibidor enzimático derivado de células vermelhas do sangue processadas que atua na limitação da síntese hepática do heme. Esse medicamento não está disponível no Sistema Único

de Saúde, embora existam relatos de muitos pacientes com acesso ao tratamento através de ações judiciais.

- O tratamento pode ser feito ambulatorialmente, mas pacientes com dor abdominal grave, vômito ou hipertensão devem ser tratados em ambiente hospitalar. Em casos graves de manifestação neurológica ou hiponatremia os pacientes podem necessitar internação de Unidade de Tratamento Intensivo.

O cuidado inicial aos pacientes inclui a descontinuação de qualquer potencial precipitante das crises, por exemplo, consumo em excesso de álcool, anticonvulsivantes, sulfonamidas, terapia hormonal, ou produtos hepatotóxicos. O aporte calórico é essencial no tratamento das PHAs, especialmente quando as crises são ocasionadas por um baixo consumo de calorias e quando há a presença de náuseas e vômitos, sinais e sintomas comumente presentes nesses pacientes. Em determinados casos, os pacientes podem necessitar de glicose intravenosa e nutrição oral com carboidratos deve ser estabelecida tão logo possível (3,6,20).

Os sintomas de dor também devem ser tratados imediatamente e estritamente prevenidos. O estresse da dor contribui para reações neuroendócrinas que ativam a ALAS1 e exacerbam os sintomas. Medicamentos bem tolerados, como os opioides e gabapentina, que não induzem a ALAS1 no fígado e são excretados via renal, muitas vezes têm sua administração mal gerenciada, por falta de experiência no manejo deste tipo de dor (3).

Taquicardia e hipertensão arterial sistêmica resultam da hiperatividade simpática provocada pelas crises. Os medicamentos a serem utilizados, nestas condições, incluem beta bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores de canais de cálcio (18).

Atualmente, há poucos medicamentos destinados ao tratamento específico das PHAs. O tratamento de crises de porfiria com hemina é indicado para uma parcela dos pacientes, especialmente quando ocorre crise de grau moderado e grave. A hemina é um inibidor enzimático derivado de células vermelhas do sangue processadas que atua na limitação da síntese hepática. No geral, os pacientes atingem sinais de melhoras dentro de 48 horas, caso a administração não ocorra tardiamente. O mecanismo exato pelo qual a hemina produz melhora sintomática em pacientes com episódios agudos de porfirias hepáticas não foi elucidado (21). Dados de 15 estudos não controlados com 420 pacientes, analisados conjuntamente, sugeriram que o medicamento pode

promover a remissão bioquímica com uma queda significativa na excreção urinária de ácido delta-aminolevulínico (ALA) e porfobilinogênio (PBG), geralmente entre 3 a 6 dias, mas não em todos os pacientes (3).

Respostas inadequadas à hemina foram atribuídas à dose insuficiente, sintomas provavelmente não relacionados à porfiria, administração tardia, ou outras causas relacionadas à doença, como irreversibilidade neurológica (3). No único estudo randomizado, prospectivo, controlado por placebo, com 12 pacientes, houve redução significativa dos níveis urinários de ALA e PBG. No entanto, houve apenas uma tendência à melhora clínica, neste estudo com poder estatístico insuficiente, com pequeno número de pacientes (22).

A dose de hemina, na prática clínica, geralmente é de 3-4 mg/kg/dia, de 3 a 14 dias com base nos sinais clínicos. Em casos mais graves, pode-se repetir a dose, não ultrapassando 6 mg/kg por dia por via intravenosa em um período de 24h (3,6,18,21).

Alguns pacientes com crises recorrentes (mais de 3 casos ao ano) recebem hemina de forma profilática (terapia intervalada), fora do contexto de bula. Porém, infusões em excesso quase sempre levam à obliteração venosa, devido aos produtos de degradação do heme, que se ligam às células endoteliais, plaquetas e fatores de coagulação. Por isso, pacientes com crises recorrentes frequentemente utilizam dispositivos venosos e às vezes têm shunts arterio venosos. Altas doses de hemina endovenosa podem levar à superexpressão da heme oxigenase 1, resultando em degradação do heme e perda do efeito de inibição da ALAS1. Portanto, infusões muito frequentes de hemina devem ser evitadas (3).

Além disso, pacientes sem opções terapêuticas podem ser submetidos ao transplante hepático, que deve ser reservado para os casos mais extremos, devido à alta complexidade e por se tratar de um procedimento de alto risco (3,6,18).

Análogos do hormônio liberador de gonadotrofina podem ser utilizados como uma medida preventiva para mulheres com crises recorrentes e cíclicas quando os sintomas são relacionados ao ciclo menstrual. O tratamento leva à menopausa precoce e a paciente deve ser monitorada quanto à densidade óssea (9).

Nesse cenário, a givosirana surge para o tratamento da porfiria hepática aguda (PHA), em cenário até hoje sem perspectiva terapêutica consistente. Esse medicamento atua reduzindo a expressão de ALAS1 no fígado (3,6,18,23).

## **1.4 Diretrizes clínicas**

### **1.4.1 Política de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS (Brasil)**

Em 30 de janeiro de 2014, o Ministério da Saúde (MS) publicou a portaria GM/MS nº199 (24) que estabeleceu as diretrizes para o cuidados às pessoas com doenças raras na Rede de Atenção à Saúde, com o objetivo de organizar a atenção às pessoas com estas doenças no âmbito do SUS. As diretrizes buscam estabelecer e garantir a integralidade do cuidado aos indivíduos com doenças raras ou com risco de desenvolvê-las tanto na Atenção Básica, quanto na Atenção Especializada.

Dentre outros fatores e ações, as diretrizes estabeleceram os eixos estruturantes para classificação das doenças raras. O Eixo I engloba todas as doenças raras de origem genética, sendo que este Eixo foi subdividido em 1-Anomalias Congênitas ou de Canifestação Tardia, 2-Deficiência Intelectual e 3-Erros Inatos do Metabolismo.

Em 26 de Maio de 2015, o MS publicou a Portaria SCTIE-MS nº19 (25) que tornou pública a decisão de aprovar a priorização de Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para doenças raras no SUS. A decisão estabeleceu a lista de doenças raras que teriam prioridade para finalização de PCDT. Dentre às quatro condições raras escolhidas do Eixo I-3 (Erros Inatos do Metabolismo), distúrbios metabólicos dos metais e porfirias foram elencadas na quarta posição de priorização. Até o momento de conclusão deste documento, PCDT para o gerenciamento de porfirias não havia sido publicado.

### **1.4.2 *Porphyrias Consortium of the National Institutes of Health's Rare Diseases Clinical Research Network***

Em 2017, o *Porphyrias Consortium of the National Institutes of Health's Rare Diseases Clinical Research Network* publicou um protocolo clínico para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com PHA. Em relação aos pacientes com crises recorrentes, o protocolo apresenta algumas recomendações de tratamento (7):

- A administração de carboidratos, como tabletes de glicose ou solução de dextrose concentrada, pode ser útil naqueles pacientes em estágio inicial de uma crise aguda; no entanto, a evidência dessa indicação é limitada.
- Quanto à hemina:

- A hemina tem sido usada profilaticamente na prevenção de crises recorrentes que persistam mesmo após a eliminação de fatores identificáveis de precipitação das crises. Pacientes com quatro ou mais crises por ano são candidatos a infusões profiláticas ou “sob demanda”. O manejo desses pacientes deve ser feito de forma individualizada, podendo a frequência das infusões terem um intervalo de semanas (ou até meses, a depender do caso), devido à rápida metabolização da hemina e efeito não prolongado. Uma nova avaliação a respeito da necessidade de continuação do tratamento profilático deve ser realizada após 6-12 meses;
  - Em pacientes que apresentam pródromos de crises, a hemina pode ser administrada sob demanda em centros especializados a fim de evitar hospitalizações (infusão única ou em dias consecutivos);
  - Pacientes que já apresentam dor abdominal grave, vômito ou hipertensão não são candidatos à terapia ambulatorial. Esses pacientes devem ser tratados em ambiente hospitalar;
  - A hemina contém ferro, portanto sua administração repetida e prolongada pode levar a sobrecarga de ferro e contribuir para dano hepático e fibrose. Como resultado, a ferritina sérica deve ser mensurada nesses pacientes, em intervalos de 3 a 6 meses ou após cada 12 doses.
- **Recomendações específicas para mulheres:**
    - Em mulheres com crises cíclicas, relacionados com o ciclo menstrual (geralmente, fase lútea) algumas medidas podem ser tomadas: reconhecimento e remoção de fatores de exacerbações, uso de análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (iniciar durante os primeiros dias do ciclo), alteração para um contraceptivo hormonal de baixa dosagem, ou infusões profiláticas de hemina;
    - Sintomas de menopausa e perda óssea advindas do tratamento com análogo de GnRH podem ser prevenidas com patch cutâneo de baixa dose de estradiol após 3 meses, se este análogo estiver inibindo as crises. Tratamento além de 6 meses não é recomendado sem a referida associação com estradiol.
  - Transplante de fígado, apesar de bem-sucedido em muitos casos, deve ser realizado como último recurso devido à alta morbidade e mortalidade. Pacientes com doença renal em estágio final podem ser elegíveis ao transplante renal;

- O documento cita a givosirana e seus estudos pré-clínicos na prevenção e tratamento de crises, bem como estudos clínicos para acessar a prevenção de crises de porfirias agudas, que estavam em andamento naquele momento (documento publicado em 2017).

### 1.4.3 *British and Irish Porphyria Network guideline*

O *British and Irish Porphyria Network guideline*, atualizado em 2017, apresenta informações de avaliação clínica, de investigação e de manejo de crises agudas de porfiria e suas complicações (26).

O documento cita que tratamento é indicado para pacientes com componentes clínicos de crise aguda e excreção aumentada de porfobilinogênio na urina. Em crises leves (dor leve, sem vômito, sem paralisia, sem hiponatremia), uma dieta rica em carboidrato e medidas de suporte devem ser adotados por até 48h. No entanto, se houver complicações neurológicas na ausência de outros indicadores de gravidade, tratamento com hemina deve ser iniciado. Pacientes com complicações neurológicas (convulsões, neuropatia progressiva, insuficiência respiratória, encefalopatia), hiponatremia grave (sódio plasmático menor que 120 mmol/L) ou arritmias cardíacas devem ser tratados em uma unidade de terapia intensiva (26).

Portanto, o uso de hemina, em adição ao tratamento de suporte, é indicado em crises moderadas a graves (definidos como quando a dor é grave e não é controlada com o uso de analgésicos, quando há vômito persistente, hiponatremia ou complicações neurológicas ou psiquiátricas). No geral, os sintomas começam a melhorar em alguns dias após o início do tratamento com hemina e a maioria dos pacientes atingem uma recuperação completa em 1-2 semanas. Em resumo, outras medidas fundamentais incluem (26):

- Remoção dos fatores de predisposição (p. ex. uso de medicamentos, infecções);
- Monitoramento da função cardíaca, respiratória, neurológica e hepática;
- Uso de analgésicos potentes para o manejo da dor (p. ex. opioides);
- Administração de carboidratos (p. ex. glicose via oral ou intravenosa);
- Controle do desequilíbrio hidroeletrolítico;
- Uso de medicamentos para o controle de náuseas e vômitos (p. ex. ondasetrona, proclorperazina);
- Uso de medicamentos para o controle da agitação e da ansiedade (p. ex. clorpromazina);

- Convulsões (p. ex. diazepam, clonazepam);
- Controle de pressão e taquicardia (p. ex. atenolol, propranolol, labetalol).

Em pacientes com crises recorrentes, o documento cita que as opções atuais são apenas parcialmente efetivas e que novas opções devem ser exploradas. Algumas medidas podem ser tomadas a fim de evitar o surgimento de crises recorrentes (26):

- Tomar precauções gerais e evitar fatores de predisposição (p. ex. cuidado na alimentação, consumo de álcool e cigarro, uso de outros medicamentos que possam ser relacionados às crises);
- Tratamento da náusea e da perda de apetite;
- Uso de análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (goserrelina, nafarrelina, leuprorrelina) em mulheres com crises recorrentes relacionadas ao ciclo menstrual;
- Uso off-label de hemina como medida profilática, especialmente em pacientes com qualidade de vida debilitada pelas crises recorrentes;
- Transplante de fígado como última alternativa em pacientes que não atingem respostas com as medidas anteriormente apresentadas.

### 1.5 Necessidade não atendida e carga da doença

#### PONTOS-CHAVE:

- A porfiria prejudica de forma significativa a vidas das pessoas afetadas. Além das manifestações físicas da doença, os pacientes convivem com ansiedade e medo relacionados à ocorrência de uma nova crise da doença.
- Pacientes e suas famílias são afetados economicamente, uma vez que as hospitalizações decorrentes das crises estão relacionadas a absenteísmo.
- Atualmente os pacientes não dispõem de tratamento profilático para diminuir a frequência das crises, o que é uma grande necessidade não atendida.

A hemina possui indicação para o tratamento de crises em apenas um segmento de pacientes com porfiria, naqueles com porfiria aguda intermitente (PAI), temporariamente relacionada com o ciclo menstrual em mulheres suscetíveis, depois da suspeita ou da confirmação de que o tratamento inicial com carboidratos foi inadequado. Além da indicação restrita, e apesar da hemina apresentar uma resposta aceitável para os episódios de crises em uma parcela dos pacientes com porfiria, determinados pacientes não apresentam boa tolerabilidade a esse medicamento. Desta forma, são notórias as limitações que o tratamento com hemina possui, especialmente no que diz respeito a

indicação em bula, a qual é restrita a situações específicas (p. ex. crises de grau moderado a grave) (18,21,27–29).

Por essa razão, novos medicamentos são necessários para o tratamento das porfirias agudas, incluindo como esquema profilático, sendo uma grande necessidade não atendida desse grupo populacional. Em determinadas situações, esses pacientes possuem o transplante hepático como única alternativa. Todavia, sabe-se que o transplante deve ser postergado sempre que possível por diversas razões, as quais vão desde o acesso até aos riscos e complicações pertinentes a este procedimento. Assim, este é o contexto em que a givosirana está inserida, atuando como um medicamento efetivo para a profilaxia e a redução de crises (18,27–29).

As PHAs podem afetar o dia-a-dia dos pacientes em termos físicos, devido à dor, fadiga, náusea, limitações físicas, entre outros sinais e sintomas, bem como por razões emocionais, como situações de estresse, depressão, medo do futuro e raiva. Podem ocorrer alterações psiquiátricas e cardiovasculares, bem como disfunções neurológicas graves com risco de morte (26). Somadas a este cenário, as atividades básicas e de trabalho podem ser interrompidas por conta de hospitalizações, sendo que muitos necessitam abandonar o emprego devido à doença. Como consequência, há o acarretamento de um impacto financeiro proporcionado pela doença. Relacionamentos com a família e amigos também são atingidos, o que afeta a vida social do paciente (18,27–29).

O estudo prospectivo EXPLORE avaliou a história natural e a caracterização/manejo da doença nos pacientes com PHAs e com crises recorrentes ( $n = 112$ ). A população do estudo tinha uma história de crises recorrentes (definidos neste estudo como  $\geq 3$  crises por ano) ou estavam em tratamento profilático com hemina para prevenir crises. Havia uma ampla variação no número de crises, com alguns pacientes reportando  $\geq 10$  crises nos 12 meses anteriores ao recrutamento (27).

Sintomas crônicos foram reportados em 73 pacientes (65%), sendo que 53 (46%) relataram tais sintomas como diários. Os sintomas crônicos mais comuns foram dor abdominal, náusea, fadiga e ansiedade. Dificuldade para dormir, dor nos membros, fraqueza, também foram relatos importantes. Durante as crises, quase todos os pacientes relataram dor, sendo a maioria dor abdominal, nos membros inferiores/superiores ou dorsalgia. Diversos outros sintomas de ordem gastrointestinal, de dor e neurológicos também foram mencionados. Os pacientes com crises recorrentes tiveram a qualidade de vida prejudicada antes e durante o estudo. No início do estudo,

por exemplo, em uma população com mediana de 38 anos de idade, a média de escore no questionário EQ-5D-5L foi de 0,78, sendo inferior à média da população europeia comum (0,92). Os três domínios mais afetados foram dor e desconforto (64%), ansiedade e depressão (51%) e habilidade em realizar atividades usuais (51%) (27).

Um estudo qualitativo (28) avaliou o impacto das PHAs em pacientes com crises recorrentes (n = 16). Todos os pacientes reportaram sintomas anteriores às crises, incluindo confusão, irritabilidade e fadiga. Os pacientes apontaram a ocorrência de impacto nas relações pessoais devido à sensação de isolamento e dificuldades de ajustes às limitações da doença. Além disso, os pacientes evitavam a hospitalização devido ao baixo conhecimento da doença pelos médicos ou devido ao tratamento. Todos os participantes utilizavam o tratamento complementar para evitar a hospitalização ou controlar a dor.

Outro estudo, também qualitativo, avaliou o impacto das PHAs em pacientes com crises frequentes (n = 19). Dezoito pacientes apresentavam sintomas crônicos e crises. Os pacientes descreveram crises como o surgimento de sintomas não controláveis e com duração de 3 a 5 dias, os quais requisitaram hospitalizações e/ou tratamento. Dor, náusea e vômitos foram apresentados como sintomas principais das crises. Em relação aos sintomas crônicos, os mais reportados foram dor, náusea, fadiga e componentes de neuropatia (p. ex. dormência, formigamento) (29).

## **1.6 Tecnologia**

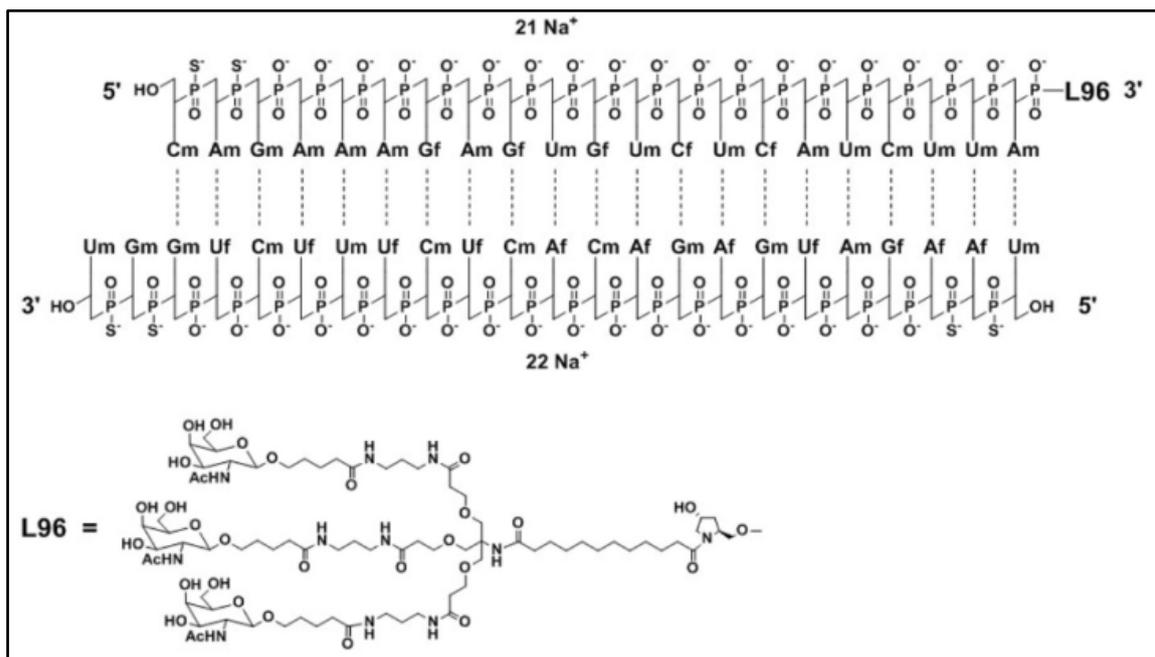
### **1.6.1 Indicações, contraindicações e estrutura química**

Givosirana (Givlaari®) é indicada para tratamento das PHAs em adultos. A dose recomendada é de 2,5 mg/kg administrado por via subcutânea uma vez ao mês. Trata-se de uma solução límpida (189 mg/mL), de coloração incolor a amarela (23).

Este medicamento é contraindicado para pacientes que possuem hipersensibilidade conhecida à givosirana. Algumas precauções e avisos são apresentados em bula. A reação anafilática ocorreu em menos de 1% dos pacientes nos ensaios clínicos, de maneira que o suporte médico deve estar disponível para esta situação. Toxicidade hepática e renal pode ocorrer, sendo recomendado o monitoramento da função desses órgãos durante o tratamento. O tratamento deve ser descontinuado caso o paciente apresente elevação clinicamente significativa das transaminases. Reações no local da injeção (p. ex. *rash*, dor, prurido) podem acontecer. Os eventos adversos mais frequentes (> 20% dos pacientes) são náusea e reação no local da injeção (23).

Givosirana é um pequeno RNA de interferência, de fita dupla, direcionado à aminolevulinato sintase 1 (siRNA), covalentemente ligado a um ligante contendo três resíduos de N-acetilgalactosamina, para que a entrega do siRNA aos hepatócitos seja permitida. A fórmula molecular da givosirana sódica é C<sub>524</sub> H<sub>651</sub> F<sub>16</sub> N<sub>173</sub> Na<sub>43</sub> O<sub>316</sub> P<sub>43</sub> S<sub>6</sub>, com peso molecular de 17.245,56 Da (23). A Figura 3 apresenta a fórmula estrutural do medicamento e do ligante.

**Figura 3.** Fórmula estrutural da givosirana e do ligante



Fonte: extraído de FDA, 2019 (30)

### 1.6.2 Farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas

Givosirana é um pequeno RNA de interferência de fita dupla que causa degradação do mRNA de aminolevulinato sintase 1 (ALAS1) pela interferência do RNA em hepatócitos e, dessa forma, atua por reduzir os níveis elevados de mRNA de ALAS1 no fígado. Isso resulta em níveis circulantes menores de intermediários neurotóxicos, incluindo o ácido aminolevulinico (ALA) e o porfobilinogênio (PBG), sendo que ambos são fatores associados às crises e outras manifestações das PHAs (23).

As propriedades farmacocinéticas da givosirana foram caracterizadas pela medição de suas concentrações plasmáticas e urinárias e de AS (N -1) 3 'givosirana (metabólito ativo formado pela perda de um nucleotídeo da extremidade 3' da cadeia antissenso). Após administração subcutânea, a givosirana é rapidamente absorvida com tempo até a concentração plasmática máxima (t<sub>max</sub>) de 0,5 a 2 horas. A givosirana tem ligação maior que 90% às proteínas plasmáticas na faixa de concentração observada em

humanos na dose de 2,5 mg/kg uma vez ao mês e é metabolizada por nucleases em oligonucleotídeos de comprimentos mais curtos (23). O metabólito ativo AS (N-1)3'givosirana (com potência igual à da givosirana) foi um metabólito principal no plasma. A givosirana e o seu metabólito ativo são eliminados do plasma principalmente pelo metabolismo, com uma meia-vida terminal estimada em aproximadamente 6 horas. Após a administração subcutânea, até 14% e 13% da dose administrada de givosirana foram recuperadas na urina como givosirana e seu metabólito ativo, respectivamente (23).

Em um estudo clínico de interação medicamentosa, a givosirana resultou em uma redução fraca a moderada da atividade de certas enzimas CYP450 no fígado. Recomenda-se cautela ao administrar medicamentos de índice terapêutico reduzido que são substratos de CYP1A2 ou CYP2D6 durante o tratamento com Givlaari®, pois este pode aumentar ou prolongar seu efeito terapêutico ou alterar seus perfis de eventos adversos (23).

### **1.7 Comparador**

No Brasil, o medicamento hemina (Panhematin®) está indicado para o tratamento de crises recorrentes de PAI temporariamente relacionada ao ciclo menstrual em mulheres susceptíveis, depois da suspeita ou da confirmação que o tratamento inicial com carboidratos foi inadequado. Para crises leves, recomenda-se a terapia com glicose (inicialmente) e, caso o paciente não apresente uma resposta adequada, sugere-se administração de hemina. Entretanto, em casos de crises de grau moderado ou grave, a sugestão é que a hemina seja administrada o quanto antes, pois o benefício clínico está relacionado com sua administração de forma imediata (21). Seu uso profilático *off-label*, tanto em contexto de perfil de pacientes quanto em dose e frequência, chama atenção ao ônus, compreensível pela até então falta de opção terapêutica, dos efeitos da sobrecarga de ferro no organismo, perda do efeito da inibição de ALAS1 e dos problemas advindos dos acessos venosos, como obliteração venosa (4,6,16).

Assim, nota-se que, antes da aprovação de givosirana pela Anvisa, não havia opções terapêuticas profiláticas com indicação em bula disponíveis. Givosirana (Givlaari®) é indicada para pacientes adultos com PHA, por via subcutânea, na dose de 2,5 mg/kg uma vez ao mês. A nova tecnologia apresentou resultados clínicos promissores, os quais serão apresentados a seguir (23).

A CMED, Câmara de Regulação de Medicamentos, em seu parecer para definição da categoria e preço do medicamento Givosirana (Givlaari®), menciona que não há, no momento, medicamento comparador relevante que tenha comprovado efetividade com alto nível de evidência. Diante do exposto, Givlaari® foi classificado como categoria I de precificação (70).

## 2. Evidências científicas

### 2.1. Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade

O presente documento foi desenvolvido de acordo com as recomendações estabelecidas pelo Ministério da Saúde (31–34). Para a revisão sistemática, a pergunta de pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PICOS (Quadro 1).

Quadro 1.

**Quadro 1.** Pergunta de pesquisa formulada segundo o acrônimo PICOS

<b>P</b>	Pacientes ( <i>participants</i> )	Pacientes com porfirias hepáticas agudas
<b>I</b>	Intervenções ( <i>interventions</i> )	Givosirana (Givlaari®)
<b>C</b>	Comparadores ( <i>comparisons</i> )	Placebo e/ou cuidado de suporte*
<b>O</b>	Desfechos ( <i>outcome</i> )	Desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade
<b>S</b>	Desenho de estudo ( <i>study design</i> )	Ensaio clínico, estudos observacionais, estudos econômicos e revisões sistemáticas com ou sem metanálises

\*constituído por terapias de resgate utilizadas na prática clínica que visam acelerar a resolução de sintomas e reduzir o tempo de permanência no hospital.

**Pergunta:** “Givosirana (Givlaari®) é efetiva e segura para o tratamento de pacientes com porfirias hepáticas agudas?”

Esse documento considerou ensaios clínicos randomizados (ECRs) e não randomizados (ECNRs), estudos observacionais, estudos econômicos e revisões sistemáticas que avaliaram os pacientes com porfirias hepáticas agudas que foram tratados com givosirana (Givlaari®). Os estudos foram selecionados independentemente do ano de publicação e não houve exclusão por idioma.

Os desfechos de interesse são aqueles relacionados com a eficácia (taxa anualizada de crises, níveis de ALA e PBG, uso de hemina) e segurança/tolerabilidade (eventos adversos comuns e graves, descontinuação por eventos adversos) e de qualidade de vida.

### 2.2. Busca de evidências e extração dos dados

Para condução dessa revisão sistemática, foi elaborada uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente), utilizando descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesses em diferentes

bases de dados, os quais foram combinados com os operadores lógicos booleanos AND e OR. Dentre os descritores utilizados estão: “givosiran”, “givlaari”, (a estratégia de busca completa para cada uma das indicações está disponível no Apêndice I). A estratégia de busca elaborada foi aplicada em quatro diferentes bases de dados: Pubmed, Scopus, Cochrane Library e Lilacs (em 17/06/2020). Também foi realizada uma busca suplementar pela consulta em outras fontes da literatura.

O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações anteriormente mencionadas. Após as buscas nas bases de dados, realizou-se uma análise seguida de exclusão dos estudos em duplicatas. Na sequência, foi realizado o primeiro *screening* (fase 1), onde foram lidos os títulos e resumos dos estudos identificados nas bases de dados. Estudos que não obedeceram aos critérios de elegibilidade foram excluídos, enquanto aqueles estudos incluídos foram elencados para o segundo *screening* (fase 2), de maneira que foram lidos na íntegra. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem tiveram seus dados extraídos.

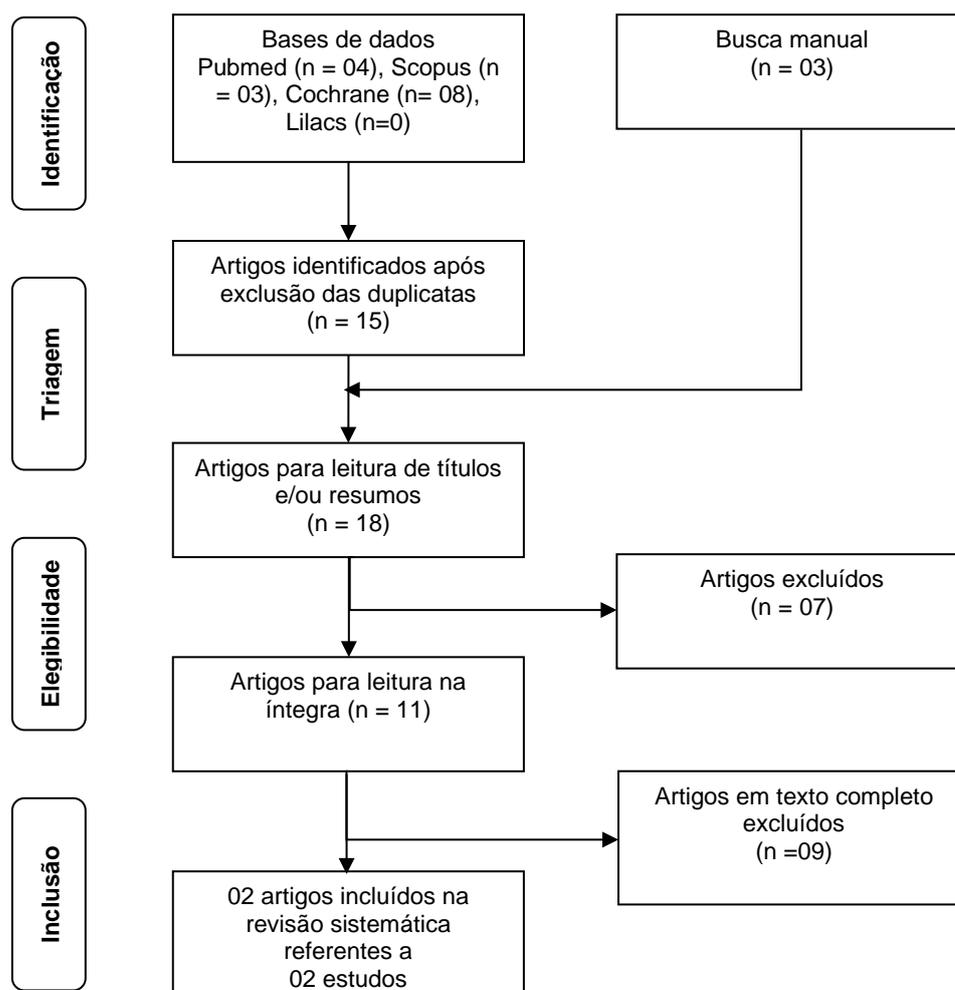
Na etapa de extração de dados, foram coletadas as seguintes informações, em tabelas pré-elaboradas: ano de publicação, tipo de evidência, tipo de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, país, número e principais características dos pacientes, intervenções e comparadores, desfechos primários e secundários.

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi conduzida utilizando os critérios da avaliação Risco de Viés (35), enquanto que a escala Newcastle-Ottawa (36) foi utilizada para os estudos não randomizados, ambos sugeridos pela colaboração Cochrane.

### **2.3. Síntese das evidências científicas**

As buscas nas bases de dados eletrônicas recuperaram 15 artigos, os quais tiveram seus títulos e resumos lidos, dos quais 8 passaram para etapa de leitura na íntegra. Desses, 9 foram excluídos (Apêndice II) e 2 foram incluídos ao final da revisão (Figura 3). Os registros foram publicados entre 2017 e 2020, sendo referentes a um ECR fase 3 e um ECR fase 1. Esses estudos são apresentados individualmente de forma qualitativa a seguir.

**Figura 4.** Fluxograma da revisão sistemática



### **Sardh et al. 2019 (NCT02452372)**

Trata-se de um ECR multicêntrico, fase 1, controlado por placebo, que avaliou o uso de givosirana em pacientes com PAI. Nesse estudo, avaliaram-se os desfechos de segurança, tolerabilidade, farmacocinética, farmacodinâmica, além de uma análise exploratória de dados de eficácia (37).

O estudo foi dividido em três partes. Na parte A, com cegamento único, pacientes sem crises recentes de porfiria (nos últimos seis meses em relação ao período basal) – altos excretores crônicos - foram randomizados a 3:1 para receberem uma única dose subcutânea de givosirana (doses ascendentes: 0,035, 0,10, 0,35, 1,0 ou 2,5 mg por quilograma de peso corporal) ou placebo. Na parte B, também simples cego, pacientes sem crises recentes, altos excretores crônicos, foram randomizados, também a 3:1, para receberem injeção mensal de givosirana (0,35 ou 1,0 mg por quilograma) ou placebo (total de duas injeções com intervalo de 28 dias). Um total de 23 pacientes foram atribuídos às partes A e B e todos os pacientes apresentavam níveis elevados de ALA

e PGB na urina. Na parte C (n = 17), com duplo cegamento, os pacientes foram acompanhados por um período de *run-in* (4 a 24 semanas) e pelo menos 1 crise era requerida antes da randomização. Em randomização a 3:1, os pacientes receberam injeções de 1 ou 2 doses de givosirana (2,5 ou 5,0 mg por quilograma) ou placebo, uma vez ao mês (total de quatro injeções) ou trimestralmente (total de duas injeções) (37).

Os pacientes elegíveis foram aqueles com idade entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de PAI e com mutação patogênica no gene hidroximetilbilano sintase (HBS, também conhecido como PGB desaminase) confirmada. Aqueles pacientes que estavam recebendo profilaxia com hemina tiveram a permissão para participarem do estudo, desde que descontinuassem o tratamento anterior. Para a parte C foi requerido que os pacientes apresentassem crises recorrentes (definido como  $\geq 2$  crises dentro de seis meses antes do período de *run-in* ou recebendo profilaxia com hemina no início do período de *run-in*). Outras informações, relacionadas às características basais, estão apresentadas na Tabela 2 (37).

**Tabela 2.** Dados basais do estudo NCT02452372

Características	Partes A e B combinadas (n = 23)	Parte C	
		Pacientes que receberam givosirana (n = 13)	Pacientes que receberam placebo (n = 4)
Idade (faixa), anos	47 (30–64)	36 (21–59)	42 (27–60)
Mulheres - no. (%)	18 (78)	13 (100)	2 (50)
Peso corporal – kg	75,9 ± 15,9	70,9 ± 14,5	91,4 ± 20,8
Raça - no. (%)			
Branco	22 (96)	10 (77)	4 (100)
Asiáticos	1 (4)	1 (8)	0
Negros	0	2 (15)	0
Tratamento prévio para porfiria - no. (%)	NA		
Profilaxia com hemina		6 (46)	2 (50)
Análogos de GnRH		4 (31)	0
Uso prologando de opioides		7 (54)	2 (50)
Mediana de crises de porfiria nos últimos 12 meses (faixa)	NA	9 (0–36)	10 (5–50)
Níveis de ALA na urina - mmol/mol de creatinina	23,1 ± 3,1	37,8 ± 6,5	43,1 ± 9,8
Níveis de PGB na urina - mmol/mol de creatinina	24,8 ± 3,6	38,9 ± 5,8	39,2 ± 4,6

Características	Partes A e B combinadas (n = 23)	Parte C	
		Pacientes que receberam givosirana (n = 13)	Pacientes que receberam placebo (n = 4)
Níveis de RNAm de <i>ALAS1</i> na urina	1,9 ± 0,2	4,0 ± 0,5	2,9 ± 0,4

Legenda: ALA, ácido aminolevulínico; ALAS1, aminolevulinato sintase 1, GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; NA, não se aplica; PGB, porfobilinogênio.

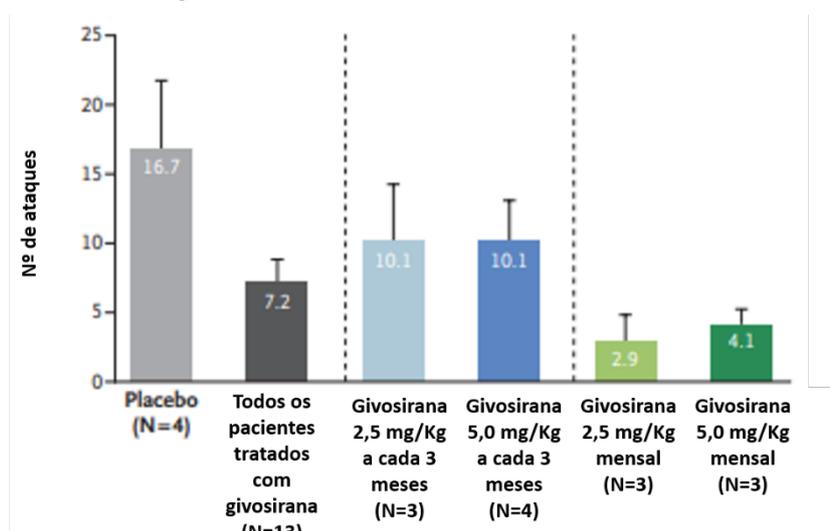
Os principais eventos adversos comumente reportados foram nasofaringite, dor abdominal e diarreia. Nenhum paciente descontinuou na parte A e B do estudo. Dois pacientes que receberam givosirana tiveram dor abdominal na parte A e uma paciente teve aborto espontâneo na parte B. Na parte C, foram registrados cinco eventos graves em três pacientes (infecção por influenza A, disfunção intestinal induzida por opioides, bacteremia, alucinação e pancreatite hemorrágica; esses três últimos eventos ocorreram em um mesmo paciente com histórico médico complexo). Outras informações podem ser observadas na Tabela 3.

**Tabela 3.** Eventos adversos combinados das partes A, B e C do estudo NCT02452372

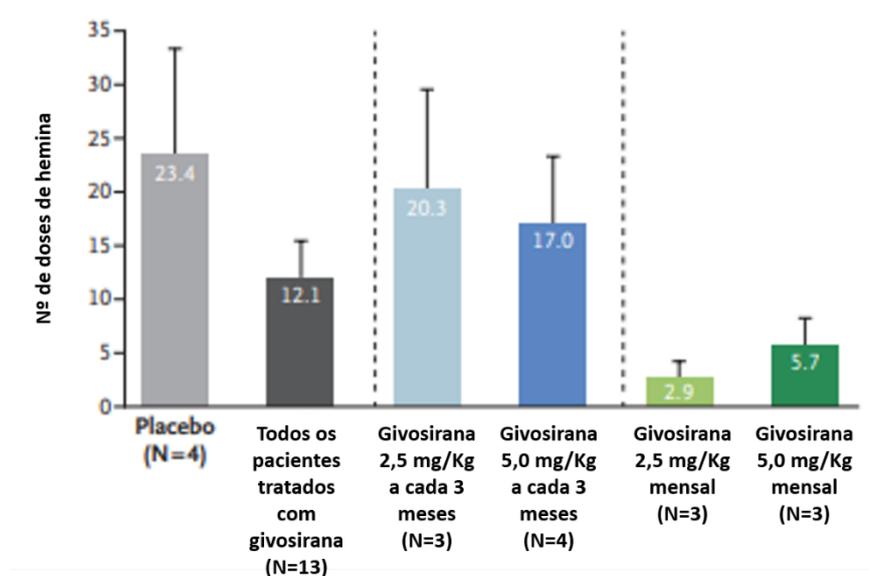
Eventos adversos	Pacientes que receberam givosirana (n=33)	Pacientes que receberam placebo (n=10)
	N (%)	
Qualquer evento adverso	30 (91)	10 (100)
Qualquer evento adverso grave	6 (18)	0
Qualquer evento adverso severo	4 (12)	2 (20)
Eventos adversos mais comuns		
Nasofaringite	9 (27)	2 (20)
Dor abdominal	8 (24)	1 (10)
Náusea	6 (18)	3 (30)
Diarreia	4 (12)	1 (10)
Cefaleia	3 (9)	2 (20)
Fadiga	3 (9)	0
Dor de cabeça	3 (9)	2 (20)
Reação no local de injeção	3 (9)	0
Dor orofaríngea	3 (9)	0
Rash	3 (9)	0
Vômito	3 (9)	3 (30)

Na parte C, todos os seis pacientes que receberam injeção mensal de givosirana tiveram redução sustentada do RNA mensageiro que promove a produção da enzima ALAS1, bem como dos níveis de ALA e porfobilinogênio, próximos ao padrão da normalidade. A taxa média anualizada de crises foi de 7,2 no grupo givosirana *versus* 16,7 no grupo placebo (57% de diferença). Essas reduções também foram associadas com uma taxa média anualizada de crises 79% menor do que observada no grupo placebo, dentre os pacientes que receberam duas injeções de givosirana (sendo uma por mês) (Figura 4). O número médio anualizado de doses de hemina dentre os pacientes que receberam givosirana foi de 12,1 comparado com 23,4 dentre aqueles que receberam o placebo (48% de diferença) (Figura 5).

**Figura 5.** Taxa média anualizada de crises



Fonte: extraído e traduzido de Sardh et al. (2019) (37)  
As barras indicam erro-padrão

**Figura 6.** Número médio anualizado de doses de hemina administrada

Fonte: extraído e traduzido de Sardh et al. (2019) (37)  
As barras indicam erro-padrão

Os pacientes que completaram a parte C do estudo foram direcionados para o período de extensão (38). Uma dose contínua mensal de 2,5 mg/Kg resultou potencialmente em benefício clínico com reduções acima de 80% de ALA e PGB. Os pacientes tratados com givosirana obtiveram reduções médias de 93% na taxa anualizada de crises e de 94% no uso de hemina, observadas no período de extensão, em relação ao período *run-in*. No geral, o medicamento foi bem tolerado, 6 pacientes (de 16) tiveram eventos adversos graves, 5 indivíduos com eventos que foram classificados como “não relacionados ao medicamento do estudo” ou “improváveis de serem relacionados ao medicamento do estudo”. O estudo concluiu que injeções mensais de givosirana em pacientes com crises recorrentes de porfiria resultaram em eventos adversos de baixa gravidade e melhores resultados de eficácia na comparação com o grupo placebo.

### **ENVISION (NCT03338816)** (39)

Trata-se de um ECR (1:1), fase 3, duplo-cego, realizado em diversos países do continente americano, europeu, asiático e da Oceania, que avaliou o uso de givosirana (2,5 mg/kg, uma vez ao mês por via subcutânea) comparado ao placebo (solução salina por via subcutânea) na redução da taxa de crises, ambos administrados em pacientes com PHA durante seis meses.

Pacientes elegíveis tinham idade igual ou superior a 12 anos, diagnóstico de PHA, pelo menos duas crises em seis meses antes do início do estudo e PGB e ALA elevados (pelo menos 4 vezes ou mais o limite superior da normalidade). O critério “crises de porfiria” foi considerado como um desfecho composto de: crises que levavam à

hospitalização, cuidado intensivo ou administração domiciliar de hemina endovenosa). Os pacientes deveriam descontinuar ou não iniciar o tratamento profilático com hemina.

Foram excluídos os pacientes com resultados laboratoriais anormais clinicamente significativos, com histórico de alergia a múltiplos medicamentos ou intolerância a injeções subcutâneas, além daqueles com o vírus da hepatite B ou C, ou HIV, com histórico recorrente de pancreatite ou que seriam submetidos ao transplante hepático.

O desfecho primário foi a taxa anualizada de crises em pacientes com porfiria aguda intermitente durante 6 meses de intervenção. Desfechos secundários incluíram níveis urinários de ALA (em 3 e 6 meses), de PBG (em 6 meses), dias anualizados de uso de hemina e mudança, a partir do período basal, no Sumário do Componente Físico (a partir do SF-12 *Healthy Survey Version 2*), todos em pacientes com PAI. Desfechos exploratórios foram uso de analgésicos registrados no período basal e diariamente, durante o período de tratamento, e a experiência do paciente, verificada pelo PGIC (*Patient Global Impression of Change*) e pelo Questionário de Experiência com Porfiria (*PPEG, Porphyria Patient Experience Questionnaire*) no mês 6. Verificações de segurança incluíram monitoramento de eventos adversos e exames laboratoriais.

O estudo abrangeu dois períodos. O primeiro período, como mencionado, foi duplo cego e teve duração de seis meses, enquanto no segundo todos os pacientes foram direcionados para receberem givosirana (período de extensão). Essa segunda etapa do estudo ainda segue em andamento. Dessa forma, abaixo estão apresentados os resultados encontrados no período duplo-cego do estudo ENVISON.

De 16 de novembro de 2017 a 27 de junho de 2018, 94 pacientes representando 64 genótipos diferentes foram recrutados e randomizados para receberem givosirana (n=48) ou placebo (n=46). Todos os pacientes completaram a visita do mês 6. As características do período basal foram geralmente balanceadas entre os grupos (Tabela 4). A maioria dos pacientes tinham PAI e eram do sexo feminino (n=84).

Houve dois pacientes com PV, um com CPH e 2 com PHA sem mutações identificadas (ambos verificados como PAI pelo investigador, baseado em análises bioquímicas). A mediana histórica das crises para todos os pacientes foi de 8 (4, 16). Níveis basais de ALA e PBG foram similares entre os grupos e marcadamente elevadas, acima dos níveis observados em indivíduos normais. Comorbidades significativas foram reportadas nos prontuários médicos, incluindo elevação de aminotransferases (37%), sobrecarga de ferro (33%), doença hepática (28%), hipertensão (27%) e disfunção renal (25%). No

período basal, 34% dos pacientes tinham filtração glomerular estimada de (eTFG) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Tabela 4.** Características demográficas e clínicas basais dos pacientes participantes do estudo ENVISION

Características	Pacientes com porfiria hepática aguda (PHA)			Pacientes com porfiria aguda intermitente (PAI)		
	Placebo (N=46)	Givosirana (N=48)	Total (N=94)	Placebo (N=43)	Givosirana (N=46)	Total (N=89)
Idade média (DP), anos	37,4 (10,5)	40,1 (12,1)	38,8 (11,4)	37,3 (10,5)	40,7 (12,0)	39,0 (11,4)
Mulheres, N (%)	41 (89)	43 (90)	84 (89)	39 (91)	41 (89)	80 (90)
IMC médio (DP), kg/m <sup>2</sup>	25,5 (6,4)	24,3 (5,2)	24,9 (5,8)	25,7 (6,3)	24,3 (5,2)	24,9 (5,8)
Raça, N (%)						
Caucasiana	34 (74)	39 (81)	73 (78)	33 (77)	37 (80)	70 (79)
Negra/Afro-americana	1 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Asiática	7 (15)	8 (17)	15 (16)	6 (14)	8 (17)	14 (16)
Outra	4 (9)	1 (2)	5 (5)	4 (9)	1 (2)	5 (6)
PAI com mutação identificada, N (%)	43 (93)	46 (96)	89 (95)	43 (100)	46 (100)	89 (100)
Não-PAI*, N (%)	3 (7)	2 (4)	5 (5)	-	-	-
Coproporfirina hereditária	0 (0)	1 (2)	1 (1)	-	-	-
Porfiria variegata	1 (2)	1 (2)	2 (2)	-	-	-
PHA sem mutação identificada	2 (4)	0 (0)	2 (2)†	-	-	-
Tempo médio desde o diagnóstico, anos (DP)	8,3 (8,5)	11,1 (11,2)	9,7 (10,0)	8,4 (8,7)	11,5 (11,3)	10,0 (10,2)
Hemina profilática prévia, N (%)						
Sim	18 (39)	20 (42)	38 (40)	17 (40)	20 (43)	37 (42)
Não	28 (61)	28 (58)	56 (60)	26 (60)	26 (57)	52 (58)
TCA histórica‡§						
Alta, N (%)	21 (46)	24 (50)	45 (48)	20 (47)	23 (50)	43 (48)
Baixa, N (%)	25 (54)	24 (50)	49 (52)	23 (53)	23 (50)	46 (52)
Mediana TCA (IIQ)	7 (4,14)	8 (4, 18)	8 (4, 16)	8 (4, 14)	8 (4, 18)	8 (4, 16)
Sintomas crônicos prévios, N (%)						
Sim	26 (57)	23 (48)	49 (52)	24 (56)	22 (48)	46 (52)
Não	20 (43)	25 (52)	45 (48)	19 (44)	24 (52)	43 (48)
Uso prévio crônico de opioide, N (%)**						
Sim	13 (28)	14 (29)	27 (29)	12 (28)	14 (30)	26 (29)
Não	33 (72)	34 (71)	67 (71)	31 (72)	32 (70)	63 (71)

\*Não-PAI incluiu pacientes com coproporfirina hereditária, porfiria variegata, ou porfiria por deficiência de desidratase do ácido aminolevulínico com mutação identificada, ou qualquer PHA sem mutação identificada.

†Ambos pacientes com PHA sem mutação identificada foram considerados pelo investigador do estudo como tendo PAI por análise bioquímica.

‡TCA histórica foi calculada com base no número de crises que requereram hospitalização, visitas a estabelecimento de saúde, ou uso de hemina em casa por seis meses antes da randomização. Para pacientes em uso de hemina profilática antes do estudo, "Alta" se TCA histórica ≥7 e "Baixa" se TCA histórica <7. Para pacientes que não estavam em uso de hemina profilática antes do estudo, "Alta" se TCA histórica ≥12 e "Baixa" se TCA histórica <12.

§Um paciente do grupo placebo não cumpriu o critério de inclusão de  $\geq 2$  crises que requereram hospitalização, atendimento médico urgente ou hemina intravenosa domiciliar nos 6 meses antes da triagem (o paciente teve duas crises que foram tratados em casa sem uso de hemina intravenosa). Isso foi identificado como um desvio do protocolo.

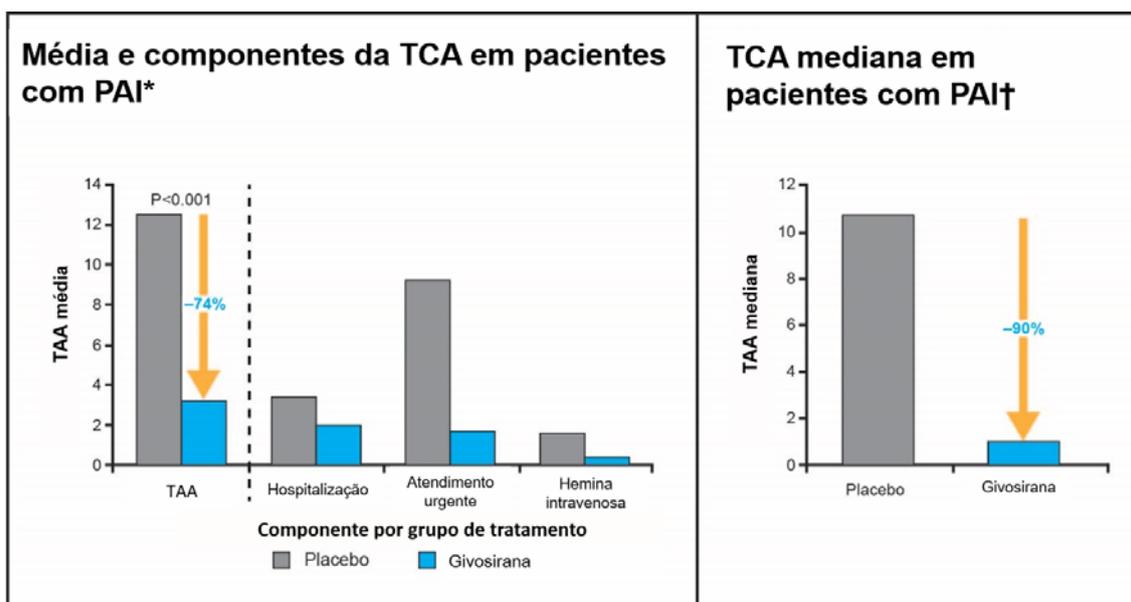
¶Sintomas foram considerados crônicos se os pacientes apresentassem os sintomas de porfíria diariamente ou na maioria dos dias quando não durante uma crise e foram reportados pelos investigadores. A informação foi coletada em questionário de triagem aplicado pela equipe do estudo.

\*\*Uso de opioide foi definido como crônico se pacientes utilizassem o medicamento para porfíria diariamente ou na maioria dos dias quando não durante uma crise. A informação foi coletada em questionário de triagem aplicado pela equipe do estudo.

TCA, taxa de crises de porfíria anualizada; PHA, porfíria hepática aguda; PAI, porfíria aguda intermitente; IIQ, intervalo interquartil; DP, desvio-padrão.

Para o desfecho primário, taxa anualizada de crises em pacientes com porfíria aguda intermitente, em 6 meses de tratamento, a givosirana se mostrou mais eficaz do que o placebo: média de 12,5 (9,4-16,8) episódios no grupo placebo *versus* 3,2 (2,3-4,6) no grupo givosirana, demonstrando uma redução, significativa, de 74% ( $p < 0,001$ ). Em cada um dos três componentes do desfecho composto (hospitalização, cuidado intensivo e uso de hemina) este efeito foi observado. A mediana da taxa anualizada das crises foi de 1,0 no grupo com givosirana comparada com 10 no grupo com placebo, uma redução de 90% (Figura 7). Esta redução foi evidente no primeiro mês e mantida por todo período de tratamento. Cinquenta por cento dos pacientes tratados com givosirana não tiveram nenhuma crise (zero) durante todo o período, comparados com 17% de pacientes no grupo placebo. Uma análise pré-especificada de subgrupos demonstrou efeito consistente de givosirana na taxa anualizada de crises em todos os nove subgrupos, dispostos na Figura 8.

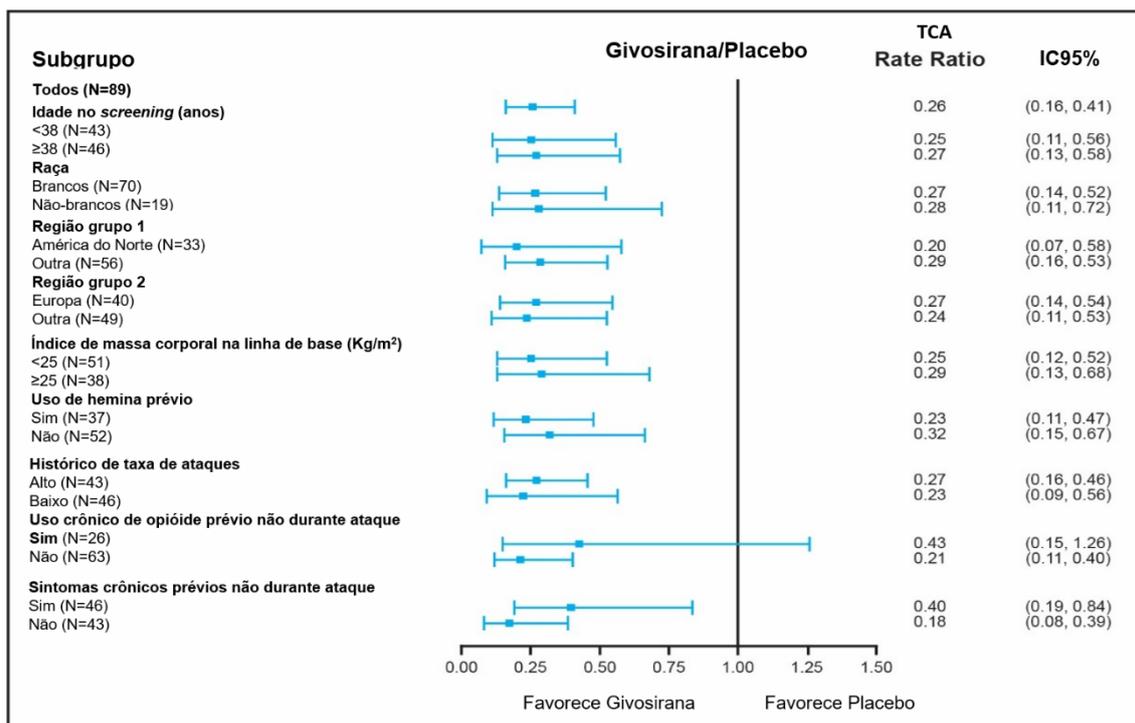
**Figura 7.** Resultados do tratamento com givosirana ou placebo quanto às taxas de crise de porfíria anualizadas (TCA) no estudo ENVISION



\*Média de TCA foi calculada usando modelo de regressão binomial negativo; média TCA para os componentes foi balanceada pela duração.

†TCA mediana foi calculada da TCA de cada paciente.

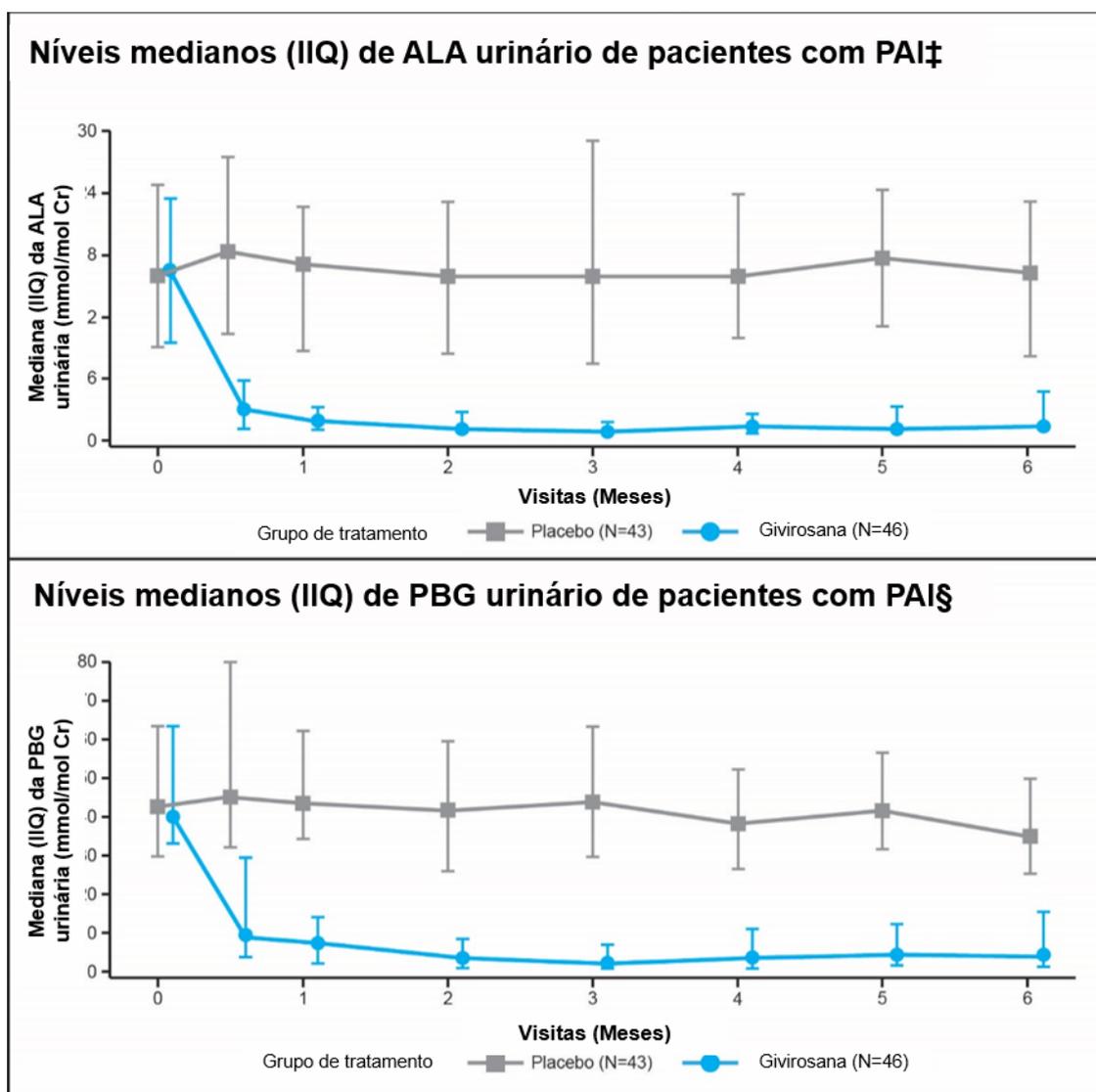
**Figura 8.** Análise pré-especificada de subgrupo de TCA em pacientes com PAI



TCA, taxa anualizada de crises de porfíria; PAI, porfíria aguda intermitente; IC, intervalo de confiança

Em relação aos desfechos secundários, os pacientes do grupo givosirana tiveram redução estatisticamente significativa de ALA (3 e 6 meses) e PBG (6 meses), quando comparados aos do grupo placebo ( $p < 0,001$ ), com mediana dos níveis de ALA e PBG reduzidos em até 86% e 91% (Figura 9), respectivamente, em 6 meses, quando comparou-se ao período basal (Tabela 5).

**Figura 9.** Resultados dos níveis de ácido delta-aminolevulínico (ALA) e porfobilinogênio (PBG) do estudo ENVISION



‡Limite superior do nível normal de ALA 1,5 mmol/mol Cr determinado por meio de amostras coletadas de 150 indivíduos saudáveis (27)

§Limite superior do nível normal de PBG 0,14 mmol/mol Cr determinado por meio de amostras coletadas de 150 indivíduos saudáveis (27)

A taxa anualizada do número de dias de uso de hemina, em pacientes com PAI, foi significativamente reduzida no grupo givosirana quando comparada com placebo (77% de redução) em 6 meses ( $p < 0,001$ ). Em geral, 54% dos pacientes tratados com givosirana não tiveram nenhum dia de uso de hemina (zero) quando comparados com 23% dos pacientes com placebo. Em todos os pacientes com PHA, a média da taxa anualizada de crises foi significativamente reduzida (73%) no grupo givosirana comparada com placebo ( $p < 0,001$ ). O critério de pior dor diária foi significativamente menor no grupo givosirana nos 6 meses de tratamento ( $p = 0,046$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5.** Resultados secundários do estudo ENVISION

Desfechos secundários*, †	Placebo (N=43)	Givosirana (N=46)	Diferença entre grupos	Valor-p
<b>ALA urinário, mmol/mol Cr</b>				
Média (DP) no baseline	17,5 (10,9)	20,0 (16,8)		
<b>Mês 3</b>				
Média (mínimos quadrados) (EPM)	20,0 (1,5)	1,8 (1,4)	-18,2 (2,0)‡	<0,001
Mediana (IIQ)	15,7 (7,5; 28,9)	0,8 (0,5; 1,7)	-14,6 (-18,0; -9,6)§,	<0,001
<b>Mês 6</b>				
Média (mínimos quadrados) (EPM)	23,2 (2,5)	4,0 (2,4)	-19,1 (3,5)‡	<0,001
Mediana (IIQ)	16,2 (8,0; 23,0)	1,3 (0,9; 4,6)	-12,8 (-16,1; -7,8)§,	<0,001
<b>PGB urinário, mmol/mol Cr</b>				
Média (DP) no baseline	46,8 (24,3)	50,4 (34,3)		
<b>Mês 6</b>				
Média (mínimos quadrados) (EPM)	49,1 (5,0)	12,9 (4,6)	-36,2 (6,8)‡	<0,001
Mediana (IIQ)	35,1 (25,6; 50,0)	4,4 (1,6; 15,3)	-27,5 (-34,0; -21,0) §,	<0,001
<b>Dias anualizados de uso de hemina</b>				
Média (IC95%)	29,7 (18,4; 47,9)	6,8 (4,2; 10,9)	0,23 (0,11; 0,45)**	<0,001
Mediana (IIQ)	27,6 (2,1; 47,6)	0,0 (0,0; 10,8)	-	-
<b>TCA em pacientes com PHA</b>				
Média (IC95%)	12,3 (9,2; 16,3)	3,4 (2,4; 4,7)	0,27 (0,17; 0,43)**	<0,001
Mediana (IIQ)	10,7 (2,2; 25,9)	1,0 (0,0; 6,4)	-	-
<b>Pior dor diária</b>				
Mediana (IIQ) da ASC da mudança do baseline	5,3 (-23,0; 11,1)	-11,5 (-29,2; 3,0)	-10,1 (-22,8; 0,9)§,	0,046§,
Mediana (IIQ) da mudança média do baseline	0,2 (-1,0; 0,5)	-0,5 (-1,3; 0,1)	-0,4 (-1,0; 0,1)§,	0,049§,
<b>Pior fadiga diária</b>				
Média (mínimos quadrados) da ASC da mudança do baseline	-4,2 (4,7)	-11,1 (4,5)	-6,9 (6,5)‡	Não significativo
Média (mínimos quadrados) (EPM) da mudança média do baseline	-0,2 (0,2)	-0,5 (0,2)	-0,3 (0,3)‡	
<b>Pior náusea diária</b>				
Média (mínimos quadrados) da ASC da mudança do baseline	-4,0 (3,5)	1,5 (3,3)	5,5 (4,8)‡	Não acessado formalmente††
Média (mínimos quadrados) (EPM) da mudança média do baseline	-0,2 (0,2)	0,1 (0,1)	0,2 (0,2)‡	

Componente Físico  
Sumarizado do SF-12v2

Desfechos secundários*, †	Placebo (N=43)	Givosirana (N=46)	Diferença entre grupos	Valor-p
Média (DP) no baseline	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)		Não acessado formalmente <sup>††</sup>
Mês 6				
Média (mínimos quadrados) (EPM) da mudança média do baseline	1,4 (1,2)	5,4 (1,2)	3,9 (1,7)‡	

\*Todos os desfechos em pacientes com PAI, a menos que indicado diferente.

†Tempos de avaliação durante o período de intervenção de seis meses, a menos que indicado diferente.

‡Diferença média (mínimos quadrados) (EPM), givosirana-placebo.

§Mediana da diferença entre tratamentos (IC95%) givosirana-placebo.

||Devido ao desvio significativo da distribuição normal, o método MMRM/ANCOVA planejado não foi válido. Por isso, o teste não-paramétrico de Wilcoxon estratificado foi utilizado. A mediana da diferença entre os tratamentos (givosirana-placebo) foi estimada usando o método Hodges-Lehmann.

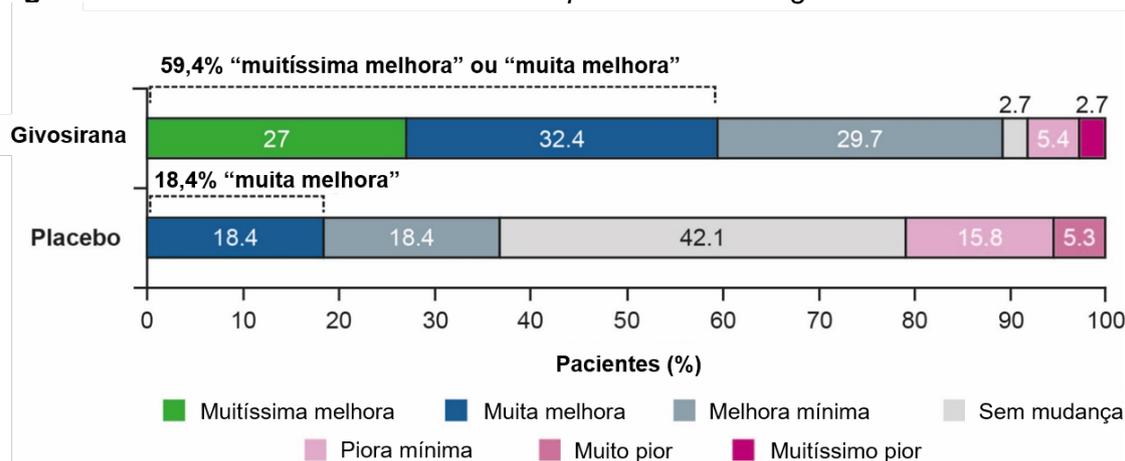
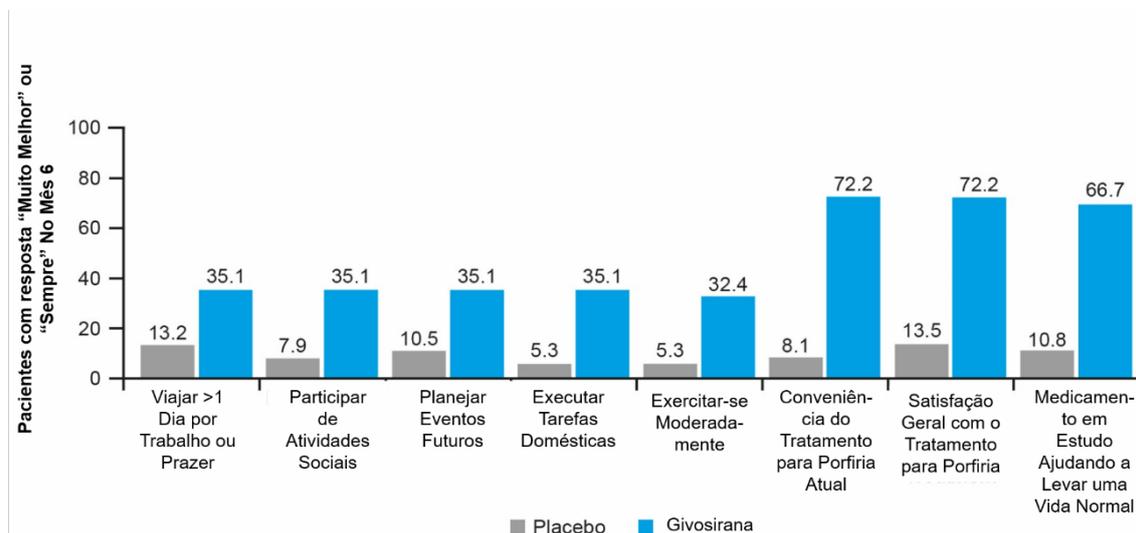
\*\*Rate ratio (IC95%), givosirana/placebo.

††Significância estatística não testada já que os desfechos foram associados a uma ordem hierárquica pré-especificada para controlar erros do tipo 1.

ALA, ácido delta-aminolevulínico; ASC: área sob a curva; EPM, erro-padrão da média; DP: desvio-padrão; IC, intervalo de confiança; PAI, porfiria aguda intermitente; PBG, porfobilinogênio; PHA, porfiria hepática aguda.

Quanto à mudança média do Componente Físico Sumarizado, este apresentou score 3,9 pontos mais elevado (melhora) nos pacientes tratados com givosirana comparados aos do grupo placebo. Um aumento de 2-5 pontos, neste critério, sugere diferença clínica relevante, a favor da givosirana. A análise dos domínios SF-12v2 demonstrou efeito favorável à givosirana, em relação ao placebo, em todos os domínios, com o maior efeito em dor corporal, desempenho social e físico (Tabela 5).

Em relação aos desfechos exploratórios, o percentual de pacientes com uso de algum opioide nos 6 meses foi de 67% e 88% para givosirana e placebo, respectivamente. A proporção mediana de dias com uso de opioide foi 3,0 (0,0, 38,5) e 10,8 (2,4, 83,3) para givosirana e placebo, nesta ordem. A experiência do paciente, verificada pelo PGIC (*Patient Global Impression of Change*) mostrou que 59% dos pacientes com givosirana, comparados a 18% com placebo, reportaram *status* de “muita melhora” ou “muitíssima melhora” (Figura 9). Na avaliação do *Porphyria Patient Experience Questionnaire* em pacientes com PHA, uma proporção maior de pacientes tratados com givosiran relatou melhorias na capacidade de função, atividades da vida diária e satisfação do tratamento em comparação com o placebo (Figura 10).

**Figura 10.** Resultados de *Patient Global Impression of Change* do estudo ENVISION**Figura 11.** *Porphyria Patient Experience Questionnaire* (PPEQ) em pacientes com PHA aos 6 meses

O PPEQ é um questionário personalizado que avalia a qualidade de vida, as atividades da vida diária e a satisfação com o tratamento.

Os resultados são mostrados para pacientes que responderam (37 de 46 pacientes com placebo e 36 de 48 pacientes com givosirana).

São apresentadas a porcentagens de pacientes com resposta "Muito Melhor" (outras opções foram "Minimamente Melhor", "Sem Alteração", "Minimamente Pior" e "Muito Pior"), exceto na categoria "Medicamentos para Estudo que Ajudam a Vida Normal", que apresenta a porcentagem de pacientes com resposta "Sempre" ou "Na maioria das vezes" (outras opções foram "Às vezes", "Raramente" e "Nunca").

PHA, porfiria hepática aguda.

Em geral, 90% dos pacientes que fizeram uso de givosirana e 80% dos pacientes que utilizaram placebo reportaram eventos adversos. Os eventos adversos que foram mais frequentes no grupo givosirana do que no grupo placebo foram reações no local da injeção, náusea, doença renal crônica, filtração glomerular diminuída, *rash*, aumento de ALT e fadiga (Tabela 6).

**Tabela 6.** Perfil de segurança em pacientes com PHA no período duplo-cego

Evento, n (%)	Placebo (N=46)	Givosirana (N=48)
Qualquer evento adverso	37 (80)	43 (90)

<b>Evento, n (%)</b>	<b>Placebo (N=46)</b>	<b>Givosirana (N=48)</b>
Qualquer evento adverso severo	5 (11)	8 (17)
Qualquer evento adverso grave	4 (9)	10 (21)
Qualquer evento adverso que levou a descontinuação do tratamento em estudo	0	1 (2)
Morte	0	0
Eventos adversos mais comuns (≥5 pontos percentuais) no grupo givosirana		
Reação no local da injeção*	0	12 (25)
Náusea	5 (11)	13 (27)
Doença renal crônica	0	5 (10)
eTFG	0	3 (6)
Rash	0	3 (6)
Aumento da alanina aminotransferase	1 (2)	4 (8)
Fadiga	2 (4)	5 (10)
Eventos adversos mais comuns (≥5 pontos percentuais) no grupo placebo		
Pirexia	6 (13)	1 (2)
Hipoestesia	4 (9)	0
Dispepsia	4 (9)	0
Vômitos	5 (11)	2 (4)
Infecção do trato urinário	6 (13)	3 (6)
Lombalgia	4 (9)	1 (2)
Eventos adversos de interesse		
Eventos adversos hepáticos†	1 (2)	6 (13)
Eventos adversos renais‡	3 (7)	7 (15)
Aumento da creatinina sérica/diminuição da eTFG§	2 (4)	7 (15)

\*Reações no local da injeção incluem todos os eventos adversos do "High-Level Term Injection-Site Reactions".

†Eventos adversos hepáticos incluem elevações nos níveis de aminotransferases, as quais ocorreram em 7 pacientes, e foram selecionadas segundo os termos MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) no questionário padronizado MedDRA de disfunções hepáticas relacionadas a medicamentos.

‡Eventos adversos renais incluem todos os eventos segundo os termos MedDRA no questionário padronizado MedDRA de doença renal crônica.

§Inclui um subgrupo de pacientes com alterações na creatinina sérica e eTFG que foram reportadas como eventos adversos de aumento de creatinina sérica, diminuição da eTFG, doença renal crônica e nefropatia.

eTFG, taxa de filtração glomerular estimada; PHA, porfiria hepática aguda.

Eventos adversos graves foram mais frequentes no grupo givosirana (21%) do que no grupo placebo (9%). Esta diferença não foi direcionada por nenhum evento em particular. Um paciente tratado com givosirana teve o tratamento descontinuado devido a evento adverso grave por teste anormal de função hepática, que foi normalizado no mês 6. Não houve mortes. Análise geral dos eventos adversos renais demonstrou que aumento da creatinina sérica (aumento mediano, em 3 meses, de 0,07 mg/dL) e declínio correspondente na filtração glomerular, ambos em sua maioria reversíveis, foram percebidos mais precocemente no tratamento com givosirana, quando comparado ao placebo. A estratificação de pacientes por nível de filtração glomerular, no período basal,

não demonstrou uma proporção aumentada de disfunção renal em qualquer dos grupos (Tabela 6).

Reações no local da injeção ocorreram em 25% dos pacientes tratados com givosirana e em 7% das 279 doses de givosirana. Todas foram leves ou moderadas e nenhuma levou à descontinuação do tratamento. Não houve elevações clinicamente significativas da amilase e lipase, nem de anticorpos anti-medicação (Tabela 6).

Esses resultados demonstram que o tratamento com givosirana levou a uma eficácia significativa, com perfil de segurança aceitável e risco/benefício favorável.

## 2.4. Avaliação da qualidade metodológica

Em relação a qualidade metodológica, ambos os ensaios clínicos incluídos apresentaram baixo risco para todos os vieses avaliados (viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de atrição, e viés de informação). As informações detalhadas sobre os métodos de geração da sequência de alocação, sigilo da alocação, cegamento, e tratamento de perdas de seguimento são relatados nos protocolos dos estudos fornecidos como material suplementar aos artigos disponíveis no website do periódico *New England Journal of Medicine* (<https://www.nejm.org/>). Tabela 7 apresenta a avaliação da qualidade metodológica dos estudos primários identificados na revisão sistemática.

**Tabela 7** - Avaliação individual do risco de vieses nos ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da Cochrane

AUTOR/ANO	A sequência da alocação aleatória foi gerada adequadamente?	Houve sigilo adequado (ocultação) da alocação?	Cegamento dos participantes e profissionais?	Cegamento dos avaliadores do desfecho?	Os dados incompletos foram adequadamente tratados?	O resultado está livre de vieses de publicação seletiva?
ENVISION (NCT03338816) (39)	+	+	+	+	+	+
Sardh et al. 2019 (NCT02452372) (37)	+	+	+	+	+	+

⊕ = baixo risco; ⊖ = alto risco; ⊙ = risco incerto; NA, não se aplica

## 2.5. Evidências adicionais

### Extensão aberta do estudo fase 1 (NCT02452372)

A extensão aberta da parte C do estudo de fase 1 de givosirana (NCT02452372) avaliou pacientes com PAI com crises recorrentes que concluíram a fase duplo-cega. Os

resultados interinos são apresentados nessa seção, pois foram publicados como resumo. Em 19 de abril de 2019 (tempo médio no estudo de 24,7 meses), pacientes que utilizaram givosirana 2,5 mg/Kg mensal apresentaram redução de ALA e PBG da linha de base >85% em 18 meses de forma sustentada (acompanhamento médio de 19,8 meses). Pacientes em givosirana apresentaram reduções médias substanciais >90% na taxa de crises anual e uso de hemina anual, em relação ao período run-in do estudo de fase 1 (40).

Eventos adversos graves (10) foram relatados em seis pacientes, com um caso de anafilaxia avaliado como definitivamente relacionado ao medicamento em estudo. Os eventos adversos que ocorreram em mais de três pacientes incluíram dor abdominal, fadiga, eritema no local da injeção, náusea, nasofaringite, cefaleia, mialgia, diarreia, prurido no local da injeção e aumento do tempo de protrombina. Sete pacientes apresentaram reações no local da injeção, todas leves a moderadas. Nenhuma alteração laboratorial clinicamente significativa foi observada, incluindo testes de função hepática (40).

### **Extensão aberta do estudo fase 3 (ENVISION)**

O período duplo-cego do estudo ENVISION teve duração de seis meses. Após esse período os participantes continuaram a ser avaliados na extensão aberta com duração programada de 30 meses. Alguns resultados preliminares referentes aos primeiros 12 meses dessa avaliação aberta foram publicados como resumo em anais de congresso (41). Um estudo mais completo é disponibilizado pela Alnylam Pharmaceuticals com mais detalhes sobre os resultados preliminares da avaliação de 12 meses do ensaio de extensão de ENVISION (OLE) (42). Adicionalmente, incluímos aqui os resultados de 18 meses de acompanhamento da extensão aberta, que ainda não foram publicados mas já foram apresentados no 62<sup>nd</sup> American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition, em 2020 (43).

O estudo OLE recrutou 94 pacientes do estudo ENVISION em 36 centros em 18 países (46 provenientes do grupo de placebo e 48 do grupo de givosirana). Todos os pacientes completaram o período duplo-cego de 6 meses do estudo e 93 pacientes foram considerados elegíveis ao estudo com duração prevista de 30 meses e foram alocados para iniciarem ou continuarem o tratamento com givosirana. Os desfechos primários avaliados são a taxa anualizada de crises requerendo hospitalizações, vistas em emergências ou tratamento domiciliar com hemina.

As características dos pacientes incluídos são exibidas na Tabela 8.

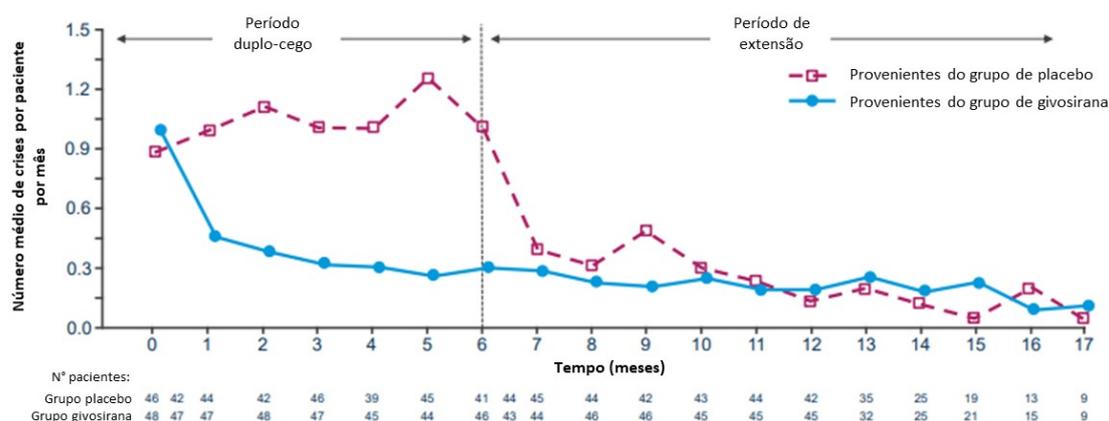
Tabela 8. Características basais dos pacientes no estudo OLE

Parâmetro	Pacientes provenientes do grupo placebo (n=46)	Pacientes provenientes do givosirana (n=48) placebo
Idade na triagem, anos (intervalo)	36 (20-60)	42 (19-65)
Sexo feminino, n (%)	41 (89)	43 (90)
Anos desde diagnóstico, mediana (intervalo)	6,46 (0,1-38,5)	6,98 (0,2-43,3)
Profilaxia prévia com hemina, n (%)	18 (39)	20 (42)
TCA histórica, mediana (intervalo)	7,0 (0-46)	8,0 (4-34)
Sintomas crônicos diários ou na maioria dos dias entre crises, n (%)	26 (57)	23 (48)
Uso de opioides diários ou na maioria dos dias entre crises, n (%)	13 (28)	14 (29)
ALA urinária basal (mmol/mol), mediana (intervalo)	16,4 (1,4-41,5)	16,4 (1,8-88,9)
PBG urinária basal (mmol/mol), mediana (intervalo)	39,3 (3,6-87,7)	39,6 (0,4-150,0)

Nota: TCA, taxa de crises agudas anuais

Os resultados de 12 meses mostraram que pacientes que continuaram tratamento com givosirana tiveram a redução na TCA sustentada durante o estudo OLE. Pacientes provenientes do grupo de placebo apresentaram redução na TCA durante OLE similar a redução que os pacientes do grupo de givosirana no período duplo-cego. A Figura 12 exibe o número médio de ataques ao longo do tempo para ambos os grupos. No grupo de placebo, a TCA que era 10,7 durante o período duplo-cego (6 meses) caiu para 1,8 ao final do mês 12, representando uma redução de 83% em média.

Figura 12. Número médio de crises por mês durante OLE



Ainda, observou-se que a proporção de pacientes com nenhuma crise aumentou durante os 6 primeiros meses de OLE, passando de 50,0% para 61,7% no grupo com givosirana continuada e de 17,4% para 42,2% no grupo que utilizou placebo

previamente. Também foram observadas rápidas e sustentadas reduções nos níveis de ALA e PBG durante o período OLE.

Em 12 meses, o uso continuado de givosirana proporcionou a manutenção da redução do uso de hemina durante OLE, com 70% dos pacientes requerendo nenhum dia de hemina. No caso dos pacientes que haviam sido tratados com placebo, 100% deles apresentaram redução na mediana de dias anuais de uso de hemina durante OLE, em consistência com o observado no grupo de givosirana durante o período duplo-cego. Tendências semelhantes também foram observadas nos valores da escala de dor em ambos os grupos de pacientes.

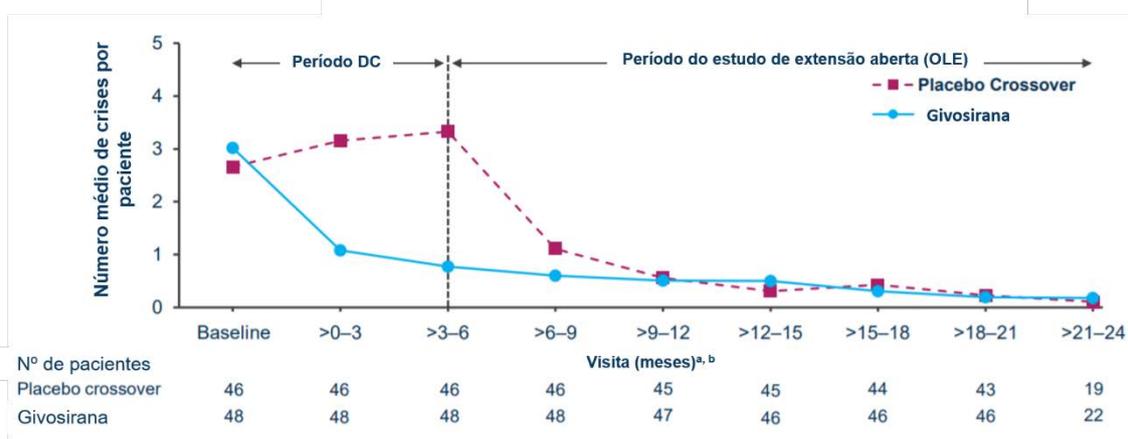
Resultados do *Short Form (12-item) Health Survey (SF-12)* mostraram que o uso continuado de givosirana resultou em melhoria na pontuação SF-12, sendo que os maiores impactos foram nos domínios de papel físico, dor corporal, saúde geral e função social. Dentre os pacientes anteriormente tratados com placebo, foram observadas melhorias na pontuação SF-12 consistentes com as do grupo de givosirana no período duplo-cego. Resultados semelhantes foram observados em ambos os grupos pelo Questionário de Experiência do Pacientes com Porfiria (PPEQ).

Aos 12 meses, o perfil de segurança de givosirana continuou aceitável sem preocupações de novos eventos de segurança. A maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados, sendo que os mais comuns foram reações no local de injeção, náusea e fadiga. EAs severos em pelo menos 2% dos pacientes foram doença renal crônica (DRC) e infecção do trato urinário, sendo que os eventos severos de DRC foram durante o período duplo-cego.

Os resultados de 18 meses de acompanhamento da extensão aberta, que foram apresentados no 62<sup>nd</sup> American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition, em 2020 (43), demonstram consistência nos resultados vistos aos 6 e aos 12 meses. A exposição média à givosirana aos 18 meses do estudo foi de 12,97 (DP= 3,6) meses para placebo/givosirana e 18,86 (DP= 3,6) meses para givosirana/givosirana, com exposição máxima de 25,1 meses. O número médio de ataques por paciente ao longo do tempo após o tratamento com givosiran continuou a diminuir durante o período de OLE para ambos os grupos. O tratamento continuado no grupo givosirana/givosirana levou a uma taxa anualizada de crises de 0,58 (variação de 0 a 11,8) no período máximo de 18 meses. Após receber givosirana por  $\geq 12$  meses durante o período OLE, a taxa anualizada de crises no grupo placebo/givosirana foi de 1,62 (intervalo de 0 a 11,8),

comparada à taxa de 10,65 (intervalo de 0 a 51,6) durante os seis meses de fase duplo-cega de 6 meses do estudo (Figura 13).

**Figura 13.** Número médio de ataques por paciente a cada 3 meses (corte de dados em 18 meses do estudo de extensão aberta)

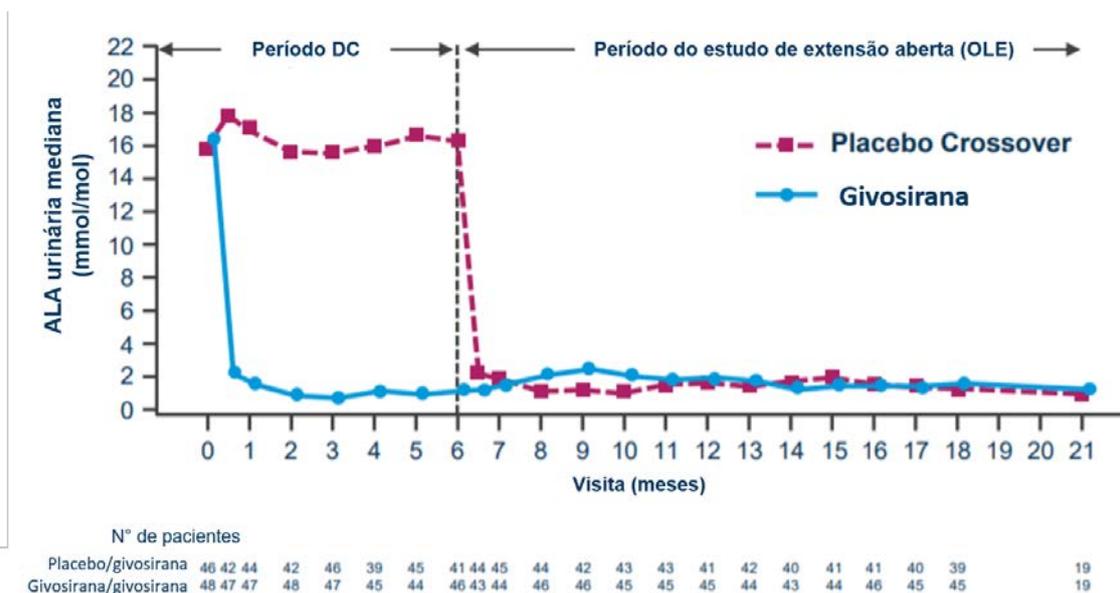


<sup>a</sup>A estimativa para cada intervalo de 3 meses foi calculada como o número total de crises/número total de pacientes atingido esses 3 meses. Três meses = 28 x 3 dias. <sup>b</sup>Dados de OLE para 1,25 mg / kg e 2,5 mg / kg foram reunidos; DC: duplo-cego

Fonte: adaptado de Kuter et al. (2020) (44)

A redução sustentada de ALA/PBG durante o OLE foi também acompanhada por reduções sustentadas no uso de hemina, e mais da metade dos pacientes do grupo placebo /givosirana experimentaram 0 dias de uso de hemina (Figuras 14, 15 e 16).

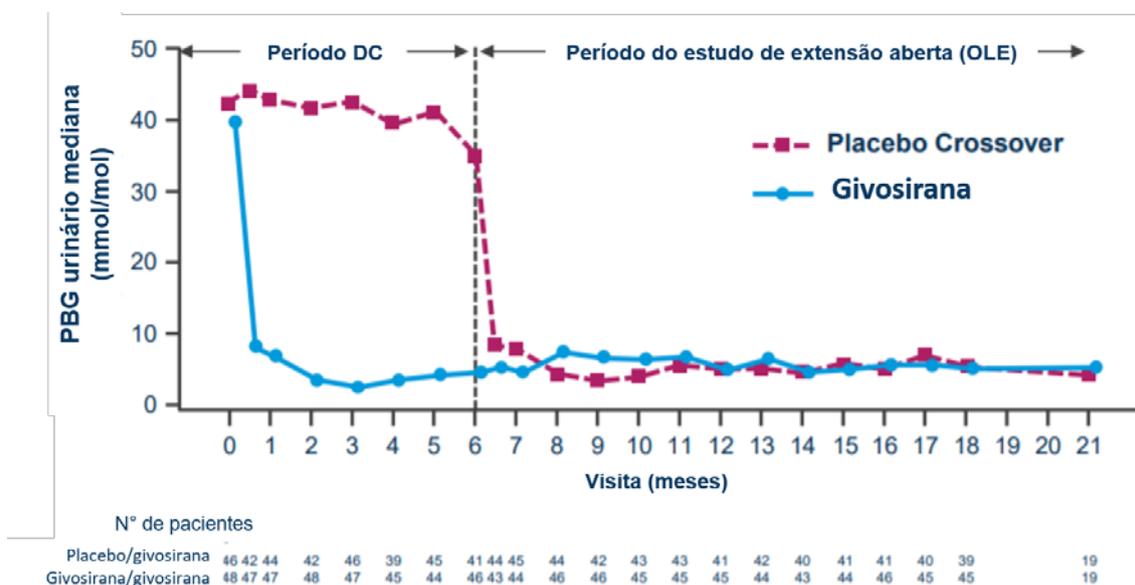
**Figura 14.** Resultado de ALA urinária do estudo ENVISION (até 18 meses do estudo de extensão aberta)



DC: duplo-cego

Fonte: adaptado de Kuter et al. (2020) (44)

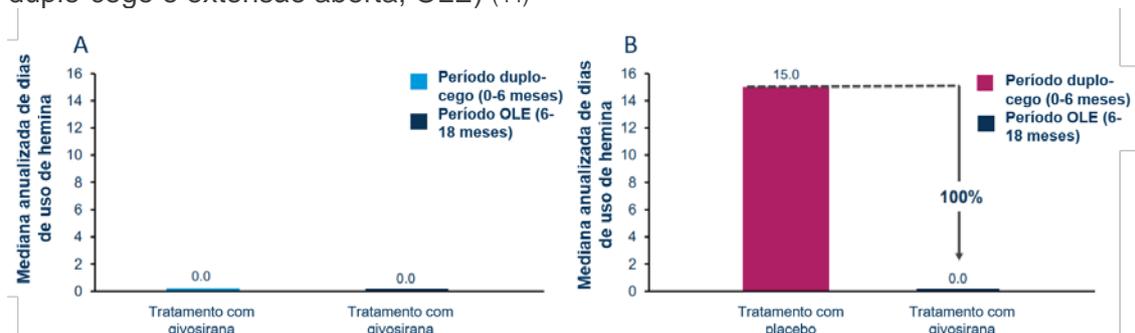
**Figura 15.** Resultado de PBG urinário do estudo ENVISION (até 18 meses do estudo de extensão aberta)



DC: duplo-cego

Fonte: adaptado de Kuter et al. (2020)

**Figura 16.** Mediana anualizada de dias de uso de hemina no estudo ENVISION (período duplo-cego e extensão aberta, OLE) (44)

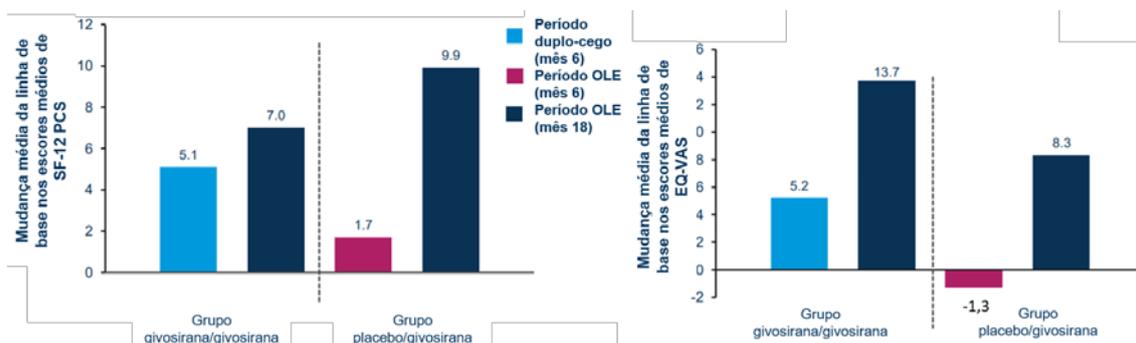


A, grupo givosirana/givosirana; B, grupo placebo/givosirana

Fonte: adaptado de Kuter et al. (2020) (44)

As melhoras nas pontuações do PCS SF-12 no mês 6 (alteração média da linha de base= + 5,1; DP= 9,0) foram mantidas no mês 18 (alteração média da linha de base= + 7,0; DP= 7,0) para pacientes do grupo givosirana/givosirana, com melhoras semelhantes observadas em pacientes do grupo placebo/givosirana no mês 18 (alteração média da linha de base= + 9,9; DP= 8,2). O tratamento continuado com givosirana no grupo givosirana/givosirana levou a melhoras adicionais no EQ VAS em comparação com o período duplo-cego (alteração média da linha de base 5,2 DP= 22,2 na conclusão do período duplo-cego; e 13,7 DP= 22,5 no mês 18 durante o período do OLE), com pacientes do grupo placebo/givosirana também mostrando melhoras no mês 18 (alteração média da linha de base 8,3; DP = 18,5) (Figura 17).

**Figura 17.** Mudanças médias da linha de base nos escores de SF-12 e EQ-VAS no estudo ENVISION (período duplo-cego e extensão aberta, OLE)



As estimativas para a diferença clinicamente significativa são  $\geq 2-5$  pontos para SF-12 PCS e 7-8 pontos para EQ-VAS, com base em dados publicados para outras doenças crônicas EQ-VAS, EuroQol-visual analog scale health-related questionnaire; PCS, Physical Component Summary; QOL, quality of life; SF-12, Short Form (12-item) Health Survey  
 Fonte: adaptado de Kuter et al. (2020) (44)

Pacientes do grupo placebo/givosirana relataram melhorias nas pontuações PPEQ (viagens, atividades sociais, planejamento de eventos futuros, tarefas domésticas, exercícios e satisfação com o tratamento) desde o início do givosirana, comparável à melhora observada no grupo givosirana durante o período duplo-cego. Além disso, houve uma diminuição no número de dias de trabalho perdidos devido à porfiria nas últimas 4 semanas no mês 6 (média= 6,7 dias; DP= 7,8; n= 20/46) em comparação com o mês 18 (2,5; DP= 5,1, n= 23/46), para pacientes no grupo placebo/givosirana que conseguiram trabalhar (Figura 18).

**Figura 18.** Resultados do Porphyria Patient Experience Questionnaire no estudo ENVISION (período duplo-cego, DC, e período de extensão aberta, OLE)



Fonte: adaptado de Kuter et al. (2020) (44)

Os eventos adversos mais comuns que ocorrem durante o tratamento com givosirana foram reações no local da injeção, náuseas e fadiga (Tabela 9). Eventos hepáticos e renais, principalmente aumento da creatinina sérica e/ou diminuição da taxa de filtração

glomerular estimada, ocorreram em 16 pacientes (17%). Em nenhum dos casos o evento levou à descontinuação do tratamento do estudo. Pequenas diminuições na taxa de filtração glomerular estimada foram observadas no início da terapia, mas se estabilizaram nos meses 12 a 18 (Figura 19). Não ocorreram novas preocupações de segurança no período OLE em comparação com o período duplo-cego.

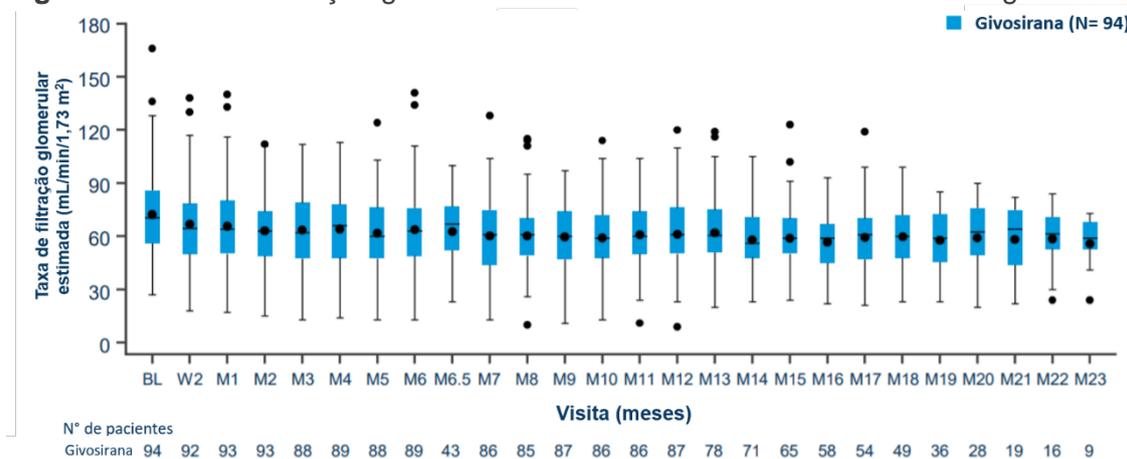
**Tabela 9.** Resultados de segurança dos pacientes utilizando givosirana<sup>a</sup>

Pelo menos 1 evento, n (%)	Grupo placebo/givosirana (n= 46)	Grupo givosirana/givosirana (n= 48)	Todos os pacientes (n= 94)
Eventos adversos <sup>b</sup>	43 (94)	47 (98)	90 (96)
Eventos adversos graves	9 (20)	15 (31)	24 (26)
Evento adverso severo	12 (26)	12 (25)	24 (26)
Eventos adversos levando à descontinuação do tratamento	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Eventos adversos levando à saída do estudo	0	1 (2)	1 (1)
Mortes	0	0	0

<sup>a</sup> Dados de segurança da primeira dose de givosirana até a data limite de dados (10 de janeiro de 2020). <sup>b</sup> Para calcular a exposição: 1 mês = 30,44 dias

Fonte: adaptado de Kuter et al. (2020) (44)

**Figura 19.** Taxa de filtração glomerular estimada durante o tratamento com givosirana



A linha e o ponto dentro da caixa indicam a mediana e o valor médio, respectivamente. As bordas inferior e superior da caixa indicam o intervalo interquartil (IIQ). As linhas verticais representam o ponto mais extremo em 1,5x IIQ. Qualquer valor mais extremo do que este é marcado com um ponto. BL, linha de base, M, mês; W, washout

Fonte: adaptado de Kuter et al. (2020) (44)

Os autores concluíram que em ambas as extensões abertas o medicamento apresentou resultado importante na redução da taxa de crises e do uso de hemina com perfil aceitável de segurança (40,41,43).

## Avaliação por agências de ATS internacionais

Até a data de conclusão deste documento, nenhuma das agências selecionadas para busca de estudos em Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) internacionais, segundo recomendações do Ministério da Saúde (45), havia publicado suas recomendações acerca da utilização de givosirana no tratamento da porfiria hepática aguda.

No entanto, relatórios de ATS foram submetidos em uma série de países e givosirana já é reembolsada pelos serviços de saúde de alguns destes países. A lista de países com o respectivo *status* do processo de avaliação é exibida na Tabela 10.

**Tabela 10.** Lista de países com submissões para reembolso de givosirana

País	Status da submissão	Status do reembolso
França	Submetido	Reembolsado
Alemanha	Submetido	Reembolsado
Itália	Submetido	Reembolsado via Lei 326/2003 (a ser publicado)
Luxemburgo	Submetido	Reembolsado
Suécia	Submetido	Em avaliação
Bélgica	Submetido	Em avaliação
Noruega	Submetido	Em avaliação
Holanda	Submetido	Em avaliação
Portugal	Submetido	Em avaliação
Canadá	Submetido	Em avaliação
Reino Unido (NICE)	Em preparação	-
EUA	Submetido	Reembolsado*

\*Nos EUA, os pagadores estão adotando políticas médicas que geralmente são consistentes com a bula aprovada de Givlaari.

## 3. Análise Econômica: Custo-efetividade

---

### 3.1. Objetivo do estudo e tipo de análise

O objetivo desta análise de custo-efetividade (ACE) é avaliar os custos e benefícios de GIVLAARI® (givosirana) em comparação com o melhor cuidado assistencial no tratamento profilático de crises de porfiria hepática aguda em adultos, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). O desfecho principal analisado é a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre a intervenção e seu comparador, determinado pelo custo por anos de vida ajustados à qualidade (*Quality-Adjusted Life Years*, QALY).

### 3.2. Intervenção e comparador

A intervenção adotada nesta análise é givosirana, administrada por via subcutânea uma vez ao mês. O comparador adotado é o melhor cuidado de suporte (*best supportive care*, BSC) disponível no SUS. Não há uma diretriz brasileira sobre o manejo de pacientes com PHA. O BSC é constituído por terapias de resgate utilizadas na prática clínica que visam acelerar a resolução de sintomas e reduzir o tempo de permanência no hospital.

### 3.3. Horizonte temporal e taxa de desconto

No intuito de representar toda a jornada do paciente com PHA, de modo a abranger o período completo de vida dos pacientes (*lifetime*) e seguindo as recomendações descritas nas diretrizes metodológicas para avaliação econômica (46), adotou-se um horizonte temporal de 59 anos. Da mesma forma, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde (46), adotou-se taxas de desconto de 5% para os custos e desfechos clínicos.

### 3.4. Estrutura do modelo

Não há consolidado um sistema de classificação de pacientes com PHA com base na severidade da doença. O estudo elaborado por Neeleman e colaboradores (47) propôs uma estrutura para estadiamento de pacientes de acordo com a severidade da doença:

- Doença recorrente: pacientes com mais de 4 episódios agudos por ano;

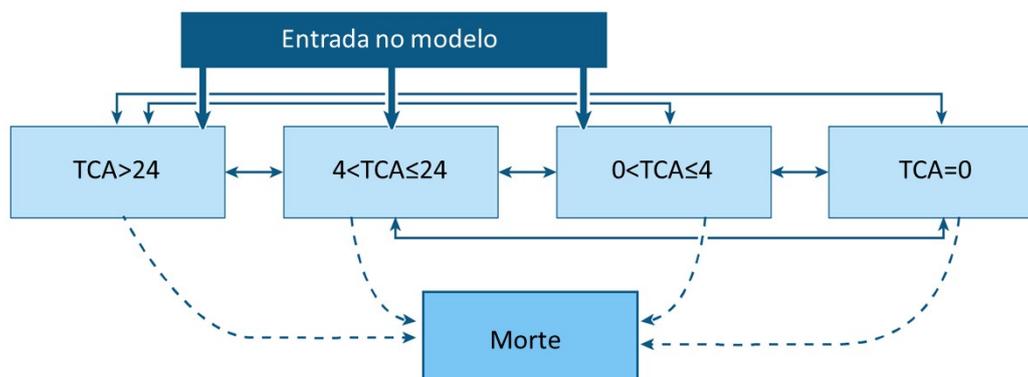
- Doença sintomática: pacientes com pelo menos um episódio agudo por ano, mas não atendendo aos critérios para doença recorrente;
- Doença assintomática: portadores de mutação sem apresentar episódios agudos.

Esta divisão foi adotada nesta ACE, porém com uma modificação. Foi adotado um estágio adicional, classificado como estágio de doença severa, que inclui pacientes com mais de 24 episódios agudos por ano. De acordo com resultados observados no estudo ENVISION, há uma grande variação no número de crises que um paciente pode experimentar durante um ano, podendo ir de zero até 52 (48). A inclusão do estágio severo visa permitir uma estimativa mais granular da severidade da doença nos pacientes. Dados do estudo ENVISION mostram que há uma diferença relevante no estado clínico de pacientes com doença severa e com doença recorrente. Pacientes com doença severa (mais de 24 episódios agudo ao ano) lidam com sintomas clínicos significativamente piores que pacientes com doença recorrente. Sendo assim, esta ACE adota os seguintes estados, de acordo com a taxa anual de crises agudas (TCA):

- Nenhuma crise (TCA = 0)
- Até 4 crises anuais ( $0 < TCA \leq 4$ )
- Entre 5 e 24 ataques anuais ( $4 < TCA \leq 24$ )
- Mais de 24 crises anuais ( $TCA > 24$ )

Portanto, a estrutura desta ACE se baseia no modelo de Markov exibido na Figura 20. Pacientes entram no modelo nos estados  $0 < TCA \leq 4$ ,  $4 < TCA \leq 24$  ou  $TCA > 24$  e podem transitar entre estes estados em ciclos com 6 meses de duração ao longo do horizonte temporal.

**Figura 20.** Modelo de Markov de estados de saúde para análise de custo-efetividade



### 3.5. Transição entre estados

A distribuição de pacientes entrando no modelo foi determinada com base em dados conjuntos da distribuição observadas no início do estudo ENVISION para os grupos tratados com givosirana e com placebo. Assumiu-se que 27,2% entram no estado  $0 < TCA \leq 4$ , 63,0% entram no estado  $4 < TCA \leq 24$  e 9,8% entram no estado  $TCA > 24$ . Baseado em dados de inclusão e exclusão do estudo, nenhum paciente foi incluído no estado  $TCA=0$ .

Os pacientes apresentam probabilidade de transição entre os estados de saúde dependente do tratamento que utilizam. A probabilidade de transição foi obtida do estudo ENVISION, englobando o período duplo-cego, referente aos primeiros 6 meses, e um período de extensão do estudo, referente a 12 meses, completando 18 meses de acompanhamento dos pacientes.

#### 3.5.1. Givosirana

A probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com givosirana foi estimada com base em observações da distribuição com 6, 12 e 18 meses. A partir do número de pacientes transacionando entre os estados no início do estudo até 6 meses, de 6 a 12 meses e de 12 a 18 meses, foi possível estimar a probabilidade de transição para o primeiro, segundo e terceiro ciclos do modelo. As Tabelas 11, 12 e 13 exibem os resultados.

**Tabela 11.** Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com givosirana no ciclo 1

Givosirana	TCA=0	$0 < TCA \leq 4$	$4 < TCA \leq 24$	TCA>24
TCA=0	1,00	0,00	0,00	0,00
$0 < TCA \leq 4$	0,85	0,08	0,08	0,00
$4 < TCA \leq 24$	0,41	0,10	0,48	0,00
TCA>24	0,17	0,50	0,33	0,00

**Tabela 12.** Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com givosirana no ciclo 2

Givosirana	TCA=0	$0 < TCA \leq 4$	$4 < TCA \leq 24$	TCA>24
TCA=0	0,96	0,04	0,00	0,00
$0 < TCA \leq 4$	0,71	0,29	0,00	0,00
$4 < TCA \leq 24$	0,12	0,35	0,53	0,00
TCA>24	0,00	0,00	0,00	1,00*

\*A seleção de probabilidade de 1,0 é uma premissa conservadora com respeito ao efeito clínico de givosirana, visto que pacientes no estado  $TCA > 24$  são esperados a apresentar TCA reduzida, como visto no período duplo-cego.

**Tabela 13.** Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com givosirana no ciclo 3

Givosirana	TCA=0	$0 < TCA \leq 4$	$4 < TCA \leq 24$	TCA>24
------------	-------	------------------	-------------------	--------

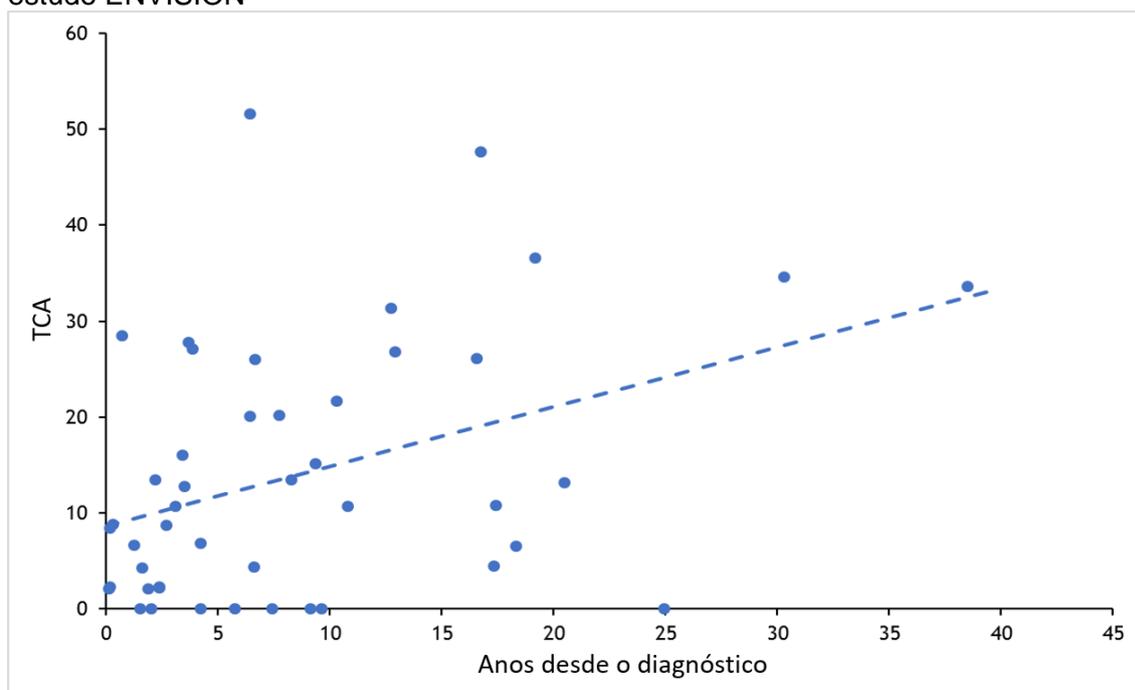


**Tabela 14.** Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com BSC do ciclo 1 ao 10

BSC	TCA=0	0<TCA≤4	4<TCA≤24	TCA>24
TCA=0	1,00	0,00	0,00	0,00
0<TCA≤4	0,42	0,17	0,42	0,00
4<TCA≤24	0,03	0,10	0,55	0,31
TCA>24	0,00	0,00	0,00	1,00

Esta extrapolação é uma premissa conservadora, visto que o cenário com 13% dos pacientes tratados com BSC progredindo do estado 4<TCA≤24 para os estados 0<TCA≤4 e TCA=0 a cada ciclo não reflete a realidade do curso natural da PHA. Dados do grupo placebo no estudo ENVISION (dados de Amaryn Pharmaceuticals) mostram que há uma relação positiva entre o tempo desde o diagnóstico e a TCA em 6 meses, demonstrando uma piora nas condições clínicas ao longo do tempo na ausência de um tratamento efetivo.

**Figura 22.** Relação entre taxa anual de crises agudas e tempo desde o diagnóstico no estudo ENVISION



Coeficiente de regressão 0,62;  $p=0,007$ ; IC 95% 0,18 a 1,06; TCA: taxa anual de crises anualizada

### 3.6. Parâmetros demográficos

As características demográficas basais dos pacientes incluídos na ACE foram obtidas do estudo ENVISION (49), dada a ausência de estudos epidemiológicos que descrevam o perfil de pacientes com PHA no Brasil, e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (50). A Tabela 15 exibe os dados de idade média inicial, peso corporal e proporção de pacientes do sexo feminino.

**Tabela 15.** Características demográficas basais dos pacientes

Parâmetro	Valor	Fonte	Nota
Idade inicial, média	37,5	Anderson et al, 2019 (49)	-
Peso corporal, kg, média	64,99	Anderson et al, 2019 (49); IBGE (50)	Média ponderada pela proporção de pacientes por sexo, com base na idade inicial média
Pacientes do sexo feminino (%)	89,0	Anderson et al, 2019 (49)	-

### 3.7. Parâmetros clínicos

#### 3.7.1. Taxa anual de crises agudas

A taxa anual de crises agudas foi obtida do estudo ENVISION (39,48), referente à análise conjunta (*pooled analysis*) de dados aos 6, 12 e 18 meses para placebo e givosirana. A Tabela 16 exibe o número médio de ataques por ano para cada estado de saúde.

**Tabela 16.** Taxa anual de crises agudas por estado de saúde

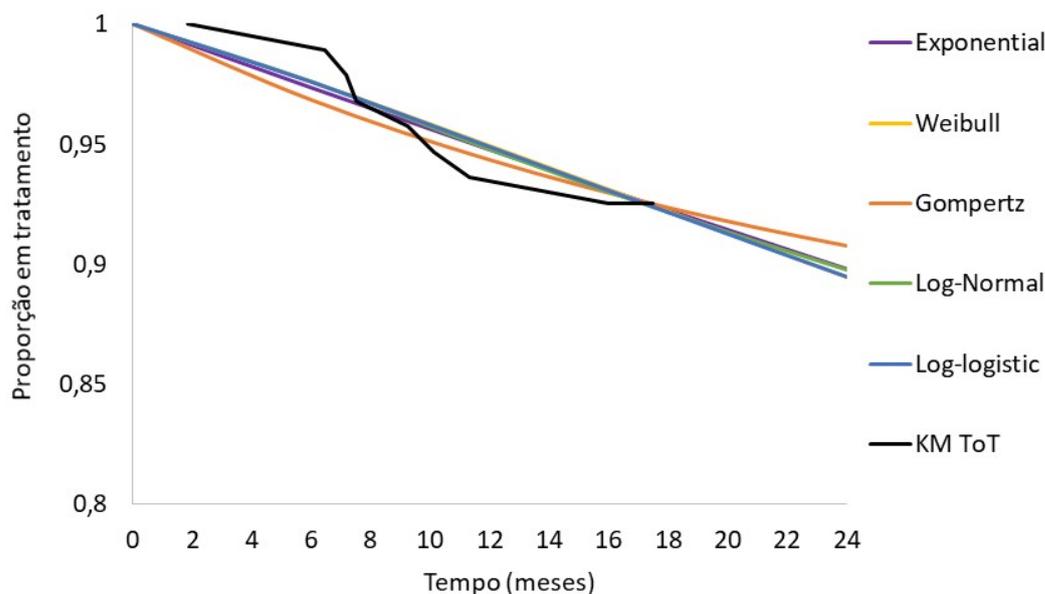
Estado	TCA (n/ano)
TCA=0	0,0
0<TCA≤4	2,36
4<TCA≤24	10,55
TCA>24	33,10

TCA: taxa anual de crises agudas

#### 3.7.2. Descontinuação do tratamento

A probabilidade de descontinuação do tratamento com givosirana foi estimada com base em dados provenientes do estudo ENVISION. A curva de tempo de tratamento foi extrapolada por funções de parametrização, sendo elas Exponencial, Weibull, Gompertz, Log-Normal and Log-Logística. A Figura 23 exibe a estimativa de Kaplan-Meier e as curvas das funções de parametrização para o tempo de tratamento. Seguindo à descontinuação, assume-se que pacientes permanecem no mesmo estado de saúde e não há benefício residual de givosirana.

**Figura 23.** Curva da proporção de pacientes em tratamento (Kaplan-Meier e funções de parametrização)



### 3.7.3. Eventos adversos relacionados ao tratamento

Esta ACE considera a ocorrência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento utilizado pelo paciente. As taxas de ocorrências destes EAs foram extraídas do estudo ENVISION (39,48) e são exibidas na Tabela 17.

**Tabela 17.** Frequência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento

EA grave relacionado ao tratamento	Givosirana (%)	BSC (%)
Astenia	2,08%	0,00%
Lipase elevada	0,00%	2,17%
Hemocromatose	2,08%	0,00%
Cefaléia	2,08%	0,00%

### 3.7.4. Comorbidades associadas aos estados de saúde

De acordo com a literatura, a ocorrência de crises está associada ao aparecimento de diversas comorbidades, como dor, condições neurológicas, síndromes psiquiátricas e condições crônicas (47). Com base no único estudo reportando prevalência de condições crônicas pela frequência de crises, há uma aparente correlação entre a severidade dos estados de saúde e a prevalência de condições crônicas. Por isso, pacientes em estados mais graves apresentam maior carga devido à comorbidades.

A Tabela 18 exhibe as frequências de comorbidades por estado de saúde. Na ausência de dados concretos, assume-se que a frequência destas condições em pacientes em estado  $TCA > 24$  é igual a de pacientes em estado  $4 < TCA \leq 24$ . É uma premissa

conservadora, visto que alguns especialistas sugeriram que a prevalência das comorbidades no estado  $TCA > 24$  pode ser pelo menos 20% maior que no estado  $4 < TCA \leq 24$ .

**Tabela 18.** Proporção de pacientes por comorbidade por estado de saúde

Comorbidades	Proporção de pacientes (%)			
	TCA=0	0<TCA≤4	4<TCA≤24	TCA>24
Dor de cabeça	36,4%	36,4%	29,2%	13,2%
Dor no peito	9,1%	9,1%	4,2%	1,9%
Dorsalgia	45,5%	45,5%	33,3%	7,5%
Dor abdominal	90,9%	90,9%	79,2%	28,3%
Dor em membros superiores	36,4%	36,4%	25,0%	3,8%
Dor em membros inferiores	45,5%	45,5%	25,0%	5,7%
Dor na genitália	0,0%	0,0%	8,3%	0,0%
Paraestesia	36,4%	36,4%	8,3%	7,5%
Fraqueza motora	45,5%	45,5%	20,8%	7,5%
Paralisia	9,1%	9,1%	20,8%	1,9%
Incontinência urinária	0,0%	0,0%	4,2%	0,0%
Neuropatia avançada	27,3%	27,3%	20,8%	0,0%
Ansiedade	45,5%	45,5%	20,8%	5,7%
Depressão	36,4%	36,4%	12,5%	9,4%
Psicose/alucinações	36,4%	36,4%	4,2%	9,4%
Insônia	27,3%	27,3%	20,8%	11,3%
Ideação suicida	18,2%	18,2%	0,0%	1,9%

### 3.7.5. Impacto da menopausa na história natural da doença

De acordo com a história natural da doença, pacientes do sexo feminino com PHA apresentam maior probabilidade de apresentarem episódios agudos entre 20 e 45 anos (51), e isso pode estar associado à alterações na fisiologia do ovário (5,52). Muitas mulheres apresentam uma redução no número de crises agudas na menopausa devido à alterações em níveis hormonais (5,10,53).

Sendo assim, esta ACE assume que todos pacientes do sexo feminino no estado  $TCA=0$  ao atingirem a menopausa continuarão neste estado e, portanto, podem descontinuar o tratamento com givosirana sem o risco de apresentarem crises adicionais. A idade média de menopausa é entre 48 e 50 anos, de acordo com o Ministério da Saúde (54), e, portanto, adota-se a idade média de 49 anos neste modelo.

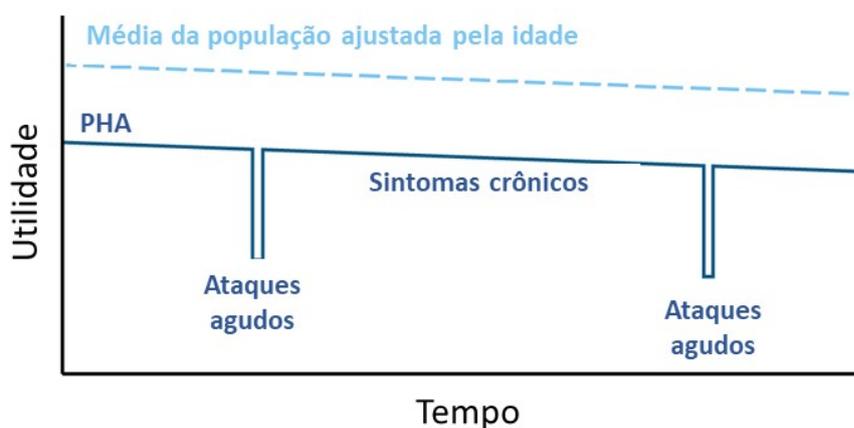
### 3.7.6. Mortalidade

Esta ACE considera a mortalidade da população geral, definida como a mortalidade por todas as causas, reportada pelo IBGE (55). Adicionalmente, um estudo populacional conduzido com pacientes de PHA na Noruega demonstrou que a razão de risco de mortalidade para pacientes com PHA é de 1,3 (IC 95%, 1,0 a 1,8) comparada a população geral (56). Da a ausência de dados específicos, adota-se a premissa que esta taxa de mortalidade é igual em todos os estados de saúde, acarretando numa mesma sobrevida em pacientes tratados com givosirana e com BSC.

### 3.7.7. Utilidade

Esta ACE considera dados de utilidade relacionados à idade para a população geral e, adicionalmente, são subtraídos os decrementos de utilidade relacionados à PHA, que consideram a desutilidade temporária associada ao episódio agudo e decrementos de longo prazo associados aos sintomas crônicos e comorbidades. A Figura 16 ilustra a progressão da utilidade ao longo do tempo para pacientes com PHA.

**Figura 24.** Gráfico ilustrativo da utilidade no modelo



A utilidade da população geral no Brasil por faixa etária foi reportada por Silva e colaboradores (57), apesar de não incluir toda a população do país. Estes dados, adotados nesta ACE, são exibidos na Tabela 19.

**Tabela 19.** Utilidade média da população geral por faixa etária

Faixa etária (anos)	Valores de utilidade (ambos os sexos)
18-24	0,912
25-34	0,904
35-44	0,891
45-59	0,858
≥ 60	0,822

Adicionalmente, cada episódio agudo está associado a uma redução temporária na qualidade de vida relacionada à saúde. A desutilidade relacionada à crise é aplicada para cada crise, sendo que a duração média de cada crise adotada é de 7,3 dias, com base no estudo EXPLORE (27). A desutilidade é calculada pela diferença entre a utilidade média durante a crise (0,4083) e a utilidade média durante o período sem crise (0,6259), determinadas por meio do questionário EQ-5D, resultando em -0,2176. Tanto o valor de desutilidade e duração das crises não são específicos para o local de tratamento da crise ou estado de saúde.

Ainda, decrementos de utilidade associados à cada condição crônica dos pacientes de PHA foram obtidos de literatura e aplicados para a proporção de pacientes com cada condição em todos os estados de saúde. Esta abordagem busca refletir o impacto das complicações de longo prazo na qualidade de vida dos pacientes. Foram obtidos dados de desutilidade para as categorias de condições crônicas (dores crônicas, condições neurológicas e condições psiquiátricas). Os dados adotados são exibidos na Tabela 20. Com base nos dados exibidos na Tabela 20 e nas proporções de pacientes com cada condição crônica, exibidas na Tabela 18, foi possível estimar o impacto médio de destas condições na qualidade de vida dos pacientes em cada estado de saúde (Tabela 21).

**Tabela 20.** Decrementos em utilidade para condições crônicas associadas à PHA

Condição	Decremento em utilidade	Fonte
Dores crônicas	-0,217	Ara and Brazier et al., 2011 (58)
Neurológicas	-0,227	Sullivan et al., 2011 (59)
Psiquiátricas	-0,111	Sullivan et al., 2011 (59)

**Tabela 21.** Decremento médio na utilidade devido às condições crônicas por estado de saúde

Estado	Decremento de utilidade
TCA=0	-0,123
0<TCA≤4	-0,337
4<TCA≤24	-0,485
TCA>24	-0,485

### **3.8. Parâmetros econômicos**

Esta ACE considera custos médicos diretos associados a givosirana e BSC, sendo eles o custo farmacológico, custo de administração de medicamento, custo de tratamento da crise, custo de dependência de opioides e custo de tratamento das condições crônicas. Com base na recomendação da diretriz metodológica do Ministério da Saúde para avaliações econômicas na perspectiva do SUS, custos indiretos associados ao paciente e ao cuidador não foram incluídos (46).

#### **3.8.1. Custo farmacológico e de administração**

O custo de givosirana foi obtido na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (60), em Novembro de 2020. O frasco de contendo 189 mg de givosirana (substância ativa) possui um PMVG 0% de R\$ 167.239,27.

Considerando a posologia recomendada na bula de givosirana aprovada pela Anvisa (23), assume-se que cada paciente recebe uma dose subcutânea de 2,5 mg/kg por mês. Considerando o peso corporal médio de 64,99 kg, a dose mensal é de 162,5 mg de givosirana, o que requer a utilização de um frasco por mês. Ainda, a partir do padrão observado no estudo ENVISION, adota-se uma intensidade de dose relativa de 0,99, estimada com base em 12 doses perdidas dentre 1181 doses. Dado que um ciclo possui 6 meses, o custo por ciclo de givosirana é de R\$ 993.240. Ainda, assumindo que a injeção subcutânea de medicamento requer um acompanhamento profissional, adota-se o custo de administração de R\$ 0,63, obtido da Tabela SUS (SIGTAP/DATASUS) (61).

#### **3.8.2. Custo de tratamento de crises**

Com base na opinião de especialistas em PHA no Brasil, cerca de 80% das crises são tratados em serviços de emergência, enquanto 20% requerem internação do paciente. Considerando isso, pode-se estimar o custo de tratamento de uma crise aguda. A taxa de utilização de recursos médicos para crises tratadas nestes dois ambientes foi determinada a partir da estimativa, com base na opinião dos especialistas, de que tratamentos em emergência têm duração média de 5 dias e tratamentos de pacientes hospitalizados duram em média 14 dias.

Sendo assim, esta ACE considera que o custo de tratamento de uma crise inclui a utilização de medicamentos, consultas médicas e não-médicas e taxas de leitos hospitalares. Apesar de diretrizes terapêuticas indicarem a utilização de hemina para o tratamento de crises agudas em PHA (7,26), este tratamento não está incorporado e tampouco amplamente disponível no SUS. Sendo assim, o caso base desta ACE desconsidera custos associados à hemina. No entanto, é desenvolvida uma análise alternativa de maneira a incluir estes custos.

Adota-se uma metodologia de micro custeio para determinação da frequência de utilização de recursos de acordo com o ambiente onde a crise é tratada, baseando-se na opinião de especialistas em PHA. A Tabela 22 exibe os dados adotados.

**Tabela 22.** Taxa de utilização de consultas e outros recursos não-farmacológicos

Recurso	Emergência (5 dias)		Hospitalização (14 dias)	
	% coorte	Quantidade	% coorte	Quantidade
Consulta com médico	100,0%	10,00	100,0%	28,00
Consulta com especialista da dor	0,0%	-	70,0%	2,00
Consulta com dietista	0,0%	-	70,0%	14,00
Consultor – saúde mental	0,0%	-	30,0%	14,00
Consultor - neurologista	0,0%	-	100,0%	14,00
Sessão de fisioterapia	0,0%	-	70,0%	14,00
Consulta com psicólogo	0,0%	-	100,0%	14,00
Transporte/ambulância	2,5%	1,00	2,5%	1,00
Serviço de emergência antes de hospitalização	2,5%	1,00	2,5%	1,00
Leito hospitalar (dias)	0,0%	-	100,0%	14,00
Leito de UTI (dias)	0,0%	-	20,0%	5,00

**Tabela 23.** Custo unitário de consultas e outros recursos não-farmacológicos

Recursos	Custo unitário (R\$)	Fonte
Consulta com médico (pronto atendimento)	11,00	SIGTAP/DATASUS (61)
Consulta com médico	10,00	SIGTAP/DATASUS (61)
Consulta com especialista da dor	10,00	SIGTAP/DATASUS (61)
Consulta com dietista	10	SIGTAP/DATASUS (61)
Consultor – saúde mental	2,55	SIGTAP/DATASUS (61)
Consultor - neurologista	10	SIGTAP/DATASUS (61)
Sessão de fisioterapia	4,67	SIGTAP/DATASUS (61)
Consulta com psicólogo	6,3	SIGTAP/DATASUS (61)
Transporte/ambulância	29,73	SIGTAP/DATASUS (61)
Serviço de emergência antes de hospitalização	12,47	SIGTAP/DATASUS (61)
Leito hospitalar (dias)	20,06	SIGTAP/DATASUS (61)
Leito de UTI (dias)	508,63	SIGTAP/DATASUS (61)

O custos de medicamentos utilizados no tratamento de crises foram obtidos do Painel de Preços (62), referente a compras do Ministério da Saúde em 2020, e da lista de preços da CMED (60). A taxa de utilização destes medicamentos foi estimada com base na opinião de especialistas e a quantidade de unidades foi estimada com base nas posologias recomendadas em bula e no tempo de permanência em cada ambiente (emergência ou leito hospitalar). A premissa adotada para número de frascos de hemina considera recomendações de especialistas locais e a bula do produto (21).

Adota-se que um paciente com crises leves e moderadas (tratada em emergência) realizará um ciclo de tratamento com um frasco diário de hemina durante 4 dias, enquanto um paciente com crise grave (que requer hospitalização) realizará dois ciclos de tratamento, utilizando 8 frascos de hemina no total. Ainda, devido à falta de referências, assume-se que 80% dos pacientes recebendo tratamento para crises utilizarão hemina, visto que, apesar de não ser um tratamento incorporado ao SUS, muitos pacientes têm acesso por vias judiciais. Estas informações foram validadas por especialistas locais.

**Tabela 24.** Custos de medicamentos utilizados no tratamento de crises

Recurso	Custo unitário (R\$)	Fonte (nota explicativa)
Hemina*	23.442,53	Lista de preços CMED. Nota: PMVG 0% de PANHEMATIN 350 mg
Albumina	106,13	Painel de Preços. Nota: referente a frasco de 50mL de 20% albumina humana
Opioide (morfina)	4,96	Painel de Preços. Nota: solução IV, 1mg/ml x 2 ml por frasco
Analgesia controlada pelo paciente IV (morfina)	6,29	Painel de Preços. Nota: solução IV, 1mg/ml x 2 ml por frasco; Gouvêa et al. Custo direto da instalação, manutenção e desligamento da bomba de analgesia. Rev. esc. enferm. USP [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Oct 08]; 48(1): 104-109
Antiemético (Ondansetrona IV)	1,26	Painel de Preços. Nota: solução IV, 2mg/ml x 2 ml por frasco
Antihistamina (Prometazina)	1,99	Painel de Preços. Nota: solução IV, 25mg/ml x 2 ml por frasco
Clorpromazina	1,31	Painel de Preços. Nota: solução IV, 5mg/ml x 5 ml por frasco

\*Não incluído na análise principal do caso base.

**Tabela 25.** Taxa de utilização de medicamentos no tratamento de crises

Recurso	Emergência (5 dias)		Hospitalização (14 dias)		Nota explicativa
	% coorte	Quantidade	% coorte	Quantidade	
Opioide (morfina)	50,0%	150,00	96,7%	420,00	Dose diária: 60 mg
Analgesia controlada pelo paciente IV (morfina)	0,0%	10,00	100,0%	28,00	Dose diária: 60 mg
Antiemético (Ondansetrona IV)	50,0%	10,00	100,0%	28,00	Dose diária: 8 mg

Antihistamina (Prometazina)	50,0%	5,00	0,0%	14,00	Dose diária: 50 mg
Clorpromazina	10,0%	5,00	0,0%	14,00	Dose diária: 25 mg
Hemina*	80,0%	4,00	80,0%	8,00	Premissa
Eventos adversos de hemina	100,0%	1,00	100,0%	1,00	Considerados EAs descritos na Tabela 23
Albumina	100,0%	4,00	100,0%	8,00	Utilizada na preparação de hemina

\* Não incluído na análise principal do caso base.

Neste cenário, a utilização de hemina está associada a diversos eventos adversos e a incidência destes EAs foi obtida do estudo conduzido por Anderson e colaboradores (63). O custo associado a cada EA foi obtido do DataSUS (64), considerando atendimentos ambulatoriais (SIA) e hospitalares (SIH). A Tabela 26 exibe a incidência e custo de manejo dos EAs associados à hemina.

**Tabela 26.** Incidência e custo de eventos adversos associados à hemina

Evento adverso	Incidência	Custo (R\$)	Nota explicativa sobre custo
Cefaléia	0,0385	44,28	<b>Nota:</b> Foi utilizado o CID10 R51.
Náusea	0,0615	11,94	<b>Nota:</b> Foi utilizado o CID10 R11.
Pirexia	0,0462	18,38	<b>Nota:</b> Foram utilizados os CIDs10 R50.2; R50.8; R50.9.
Flebite	0,0462	550,53	<b>Nota:</b> Foram utilizados os CIDs10 G08; I80; I80.0; I80.1; I80.2; I80.3; I80.8; I80.9; K75.1; I87.0.
Vômito	0,0308	11,94	<b>Nota:</b> Foi utilizado o CID10 R11.
Complicações relacionadas a catéter	0,0231	188,02	<b>Nota:</b> Foram utilizados os CIDs10 T80.2; T80.8; T80.9
Dor	0,0231	51,87	<b>Nota:</b> Foram utilizados os CIDs10 R52; R52.0; R52.1; R52.2; R52.9.
Convulsão	0,0000	63,38	<b>Nota:</b> Foram utilizados os CIDs10 R56.0; R56.8.
Erupção cutânea	0,0231	120,61	<b>Nota:</b> Foram utilizados os CIDs10 R21; L27.0; L27.1.
Faringite	0,0000	9,33	<b>Nota:</b> Foram utilizados os Cids10 J00; J02.0; J02.8; J02.9; J06.0; J31.2; J31.1.
Diarréia	0,0231	69,19	<b>Nota:</b> Foram utilizados os CIDs10 A09; K59.1.
Reação adversa	0,0231	14,56	<b>Nota:</b> Foram utilizados os CIDs10 Y57.8; Y57.9
Celulite	0,0154	859,50	<b>Nota:</b> Foram utilizados os CIDs10 L03; L03.0; L03.1; L03.2; L03.3; L03.8; L03.9.
Tontura	0,0077	22,80	<b>Nota:</b> Foram utilizados os CIDs10 R42; H81; H81.9.

Outros	0,1846	145,80	Média ponderada dos outros eventos
--------	--------	--------	------------------------------------

Com base nos dados exibidos nesta Seção, estima-se que o custo médio de tratamento de uma crise é R\$ 1.723,24, desconsiderando os custos com hemina, e de R\$ 91.742,56, considerando os custos com hemina.

### 3.8.3. Custo de manejo de eventos adversos associados ao tratamento

Considerando a incidência dos eventos adversos discutida na Seção 4.7.3, determinou-se o custo de manejo destes eventos a partir do DataSUS (64), considerando atendimento ambulatoriais (SIA) e hospitalares (SIH).

EA grave relacionado ao tratamento	Custo por evento (R\$)
Astenia	12,77
Lipase elevada	89,68
Hemocromatose	31,85
Cefaléia	44,28

### 3.8.4. Custo de manejo das condições crônicas

O custo de manejo das condições crônicas foi obtido de maneira análoga aos custos de manejo dos eventos adversos, a partir de dados do DataSUS (64). A Tabela 27 exhibe os custos adotados. Considerando a frequência destas condições, discutidas na Seção 4.7.4, estima-se o custo de manejo para pacientes em cada estado de saúde (Tabela 28).

**Tabela 27.** Custo de manejo das condições crônicas associadas à PHA

Condição	Custo anual
Dor de cabeça	70,85
Dor no peito	96,80
Dorsalgia	106,89
Dor abdominal	173,93
Dor em membros superiores	56,72
Dor em membros inferiores	56,72
Dor na genitália	66,31
Parestesia	73,00
Fraqueza motora	23,23
Paralisia	130,46
Incontinência urinária	251,01

Neuropatia avançada	464,86
Ansiedade	88,83
Depressão	209,82
Psicose/alucinações	479,76
Insônia	17,01
Ideação suicida	14,86

**Tabela 28.** Custo de manejo das condições crônicas por estado de saúde

Estado de saúde	Custo por ciclo (R\$)
TCA=0	77,80
0<TCA≤4	222,81
4<TCA≤24	381,24
TCA>24	381,24

### 3.8.5. Custo de dependência em opioides

Em pacientes, a utilização frequente de opioides para o tratamento de crises e sintomas de dor associados à PHA pode aumentar o risco de dependência (65,66). Em estudo conduzido com pacientes experienciando repetidas crises, a maioria dos participantes reportaram preocupação com o uso prolongado de opioides e muitos têm que lidar com a dependência (28). Portanto, adota-se nesta ACE o custo associado à dependência de opioides.

Com base no estudo de Neeleman e colaboradores (47), assume-se que 82% dos pacientes em estado  $4 < TCA \leq 24$  apresentam dependência de opioides. Alinhada a premissa conservadora de que há aumento na prevalência de sintomas crônicos em pacientes no estado  $TCA > 24$  em comparação ao estado  $4 < TCA \leq 24$ , assume-se que pacientes no estado  $TCA > 24$  também apresentam prevalência de 82% de dependência de opioides. Este custo não é considerado para pacientes nos estados  $0 < TCA \leq 4$  e  $TCA = 0$ , dada a baixa incidência de crises.

Assume-se que, para diminuição da dependência de opioides, pacientes são acompanhados em consultas médicas mensais. Considerando o custo de uma consulta no valor de R\$ 10,00, obtido do SIGTAP/DataSUS (61), o custo devido a dependência de opioides durante um ciclo é de R\$ 60,00.

### 3.9. Parâmetros para análise de sensibilidade

Juntos aos resultados do caso base, serão apresentados também resultados da análise de sensibilidade determinística (*One-Way Sensitivity Analysis*, OWSA), demonstrando quais são os parâmetros de maior impacto no resultado do modelo, e os resultados da análise de sensibilidade probabilística (*Probabilistic Sensitivity Analysis*, PSA), que variou todos os parâmetros alvo de incerteza do modelo.

Os limites inferior e superior foram determinados com base no intervalo de confiança de 95%, quando reportado na literatura. Caso somente o erro padrão (EP) fosse reportado, o intervalo de confiança aproximado foi estimado como  $\pm 1,96 \times EP$ . Caso o EP não fosse reportado, foi adotado 10% do valor base como EP.

### 3.10. Resultados

Os resultados do caso base são reportados em duas análises distintas: a análise principal, em que não se considera o custo de tratamento de crises com hemina e considera a frequência de comorbidades iguais para os estados  $4 < TCA \leq 24$  e  $TCA > 24$ ; e as análises alternativas, em que os custos de hemina são incluídos ou em que se considera um aumento de 20% na frequência das comorbidades em pacientes no estado  $TCA > 24$ . Apresentam-se os resultados da OWSA e PSA em seguida.

#### 3.10.1. Caso base (análise principal)

Com base nos parâmetros clínicos e econômicos descritos ao longo das Seções anteriores, estimou-se os anos de vida (*life years*, LYs), o QALY e os custos por paciente para o braço de givosirana e de BSC. É importante considerar que, apesar de os custos de hemina não estarem inclusos nesta análise, os desfechos clínicos resultantes da utilização de hemina são considerados, visto que os resultados obtidos tanto para o grupo de givosirana quanto de placebo no estudo ENVISION consideram a utilização de hemina no manejo de crises.

A Tabela 29 exhibe os resultados obtidos, aplicadas as taxas de desconto. Pacientes tratados com givosirana apresentam 4,7 QALYs incrementais em comparação a BSC. A razão de custo-efetividade incremental é estimada em R\$2.892.086/QALY. A composição dos custos é exibida na Tabela 30. Observa-se que o custo de aquisição de givosirana é o mais representativo (R\$ 14.255.545,66). No entanto, nota-se que o

custo de manejo de crises é significativamente maior em um paciente tratado com BSC em comparação a givosirana.

**Tabela 29.** Resultados da ACE no caso base (análise principal)

Tratamento	LY	QALY	Custos (R\$)
Givosirana	17,4	9,9	14.286.979
BSC	17,4	5,2	678.126
Incremental	0,00	4,7	13.608.853
<b>RCEI (R\$/QALY)</b>		2.892.086	

**Tabela 30.** Composição de custos por braço de tratamento no caso base (análise principal)

Categoria de custo	Custo Givosirana	Custo BSC
Medicamento	R\$ 14.255.545,66	R\$ 0,00
Administração	R\$ 54,25	R\$ 0,00
Condições crônicas	R\$ 3.397,51	R\$ 10.189,24
Crises	R\$ 27.869,12	R\$ 666.675,05
Eventos adversos	R\$ 26,58	R\$ 58,80
Dependência de opioides	R\$ 85,44	R\$ 1.202,77

### 3.10.2. Análises alternativas

Considerado que, de acordo com especialistas em PHA, boa parte dos pacientes têm hemina prescrita para o tratamento das crises, entende-se que é importante o desenvolvimento de uma análise alternativa que reflita mais acuradamente a prática clínica no gerenciamento da doença. Ainda, apesar de não estar previsto no orçamento referente à assistência farmacêutica do Ministério da Saúde, é um gasto que existe e tem impacto no orçamento geral do Estado.

Sendo assim, incluindo os custos com hemina no tratamento de crises, nota-se que givosirana se torna uma tecnologia dominante, apresentando redução de custos de tratamento e maiores benefícios clínicos a um paciente com PHA. Os resultados de LYs, QALYs e custos são exibidos na Tabela 31.

**Tabela 31.** Resultados da ACE no caso base (análise alternativa com custos de hemina)

Tratamento	LY	QALY	Custos (R\$)
Givosirana	17,4	9,9	15.742.814
BSC	17,4	5,2	35.504.086
Incremental	0,00	4,7	-19.761.273
<b>RCEI (R\$/QALY)</b>		<b>DOMINANTE</b>	

**Tabela 32.** Composição de custos por braço de tratamento no caso base (análise alternativa com custos de hemina)

<b>Categoria de custo</b>	<b>Custo Givosirana</b>	<b>Custo BSC</b>
Medicamento	R\$ 14.255.545,66	R\$ 0,00
Administração	R\$ 54,25	R\$ 0,00
Condições crônicas	R\$ 3.397,51	R\$ 10.189,24
Crises	R\$ 1.483.704,27	R\$ 35.492.635,41
Eventos adversos	R\$ 26,58	R\$ 58,80
Dependência de opioides	R\$ 85,44	R\$ 1.202,77

Em outra análise, considera-se que pacientes no estado TCA>24 apresentam um aumento de 20% na frequência das condições crônicas em relação ao estado 4<TCA≤24, descritas na Seção 4.7.4. A premissa de que as frequências nestes estados são iguais é conservadora e o aumento de 20% é incluído com base na opinião de especialistas. Os resultados estão nas Tabelas 33 e 34.

**Tabela 33.** Resultados da ACE no caso base (análise alternativa com aumento de 20% nas comorbidades no estado TCA>24)

<b>Tratamento</b>	<b>LY</b>	<b>QALY</b>	<b>Custos (R\$)</b>
Givosirana	17,4	9,9	14.287.029
BSC	17,4	4,7	679.676
Incremental	0,00	5,2	13.607.353
<b>RCEI (R\$/QALY)</b>		<b>2.639.880</b>	

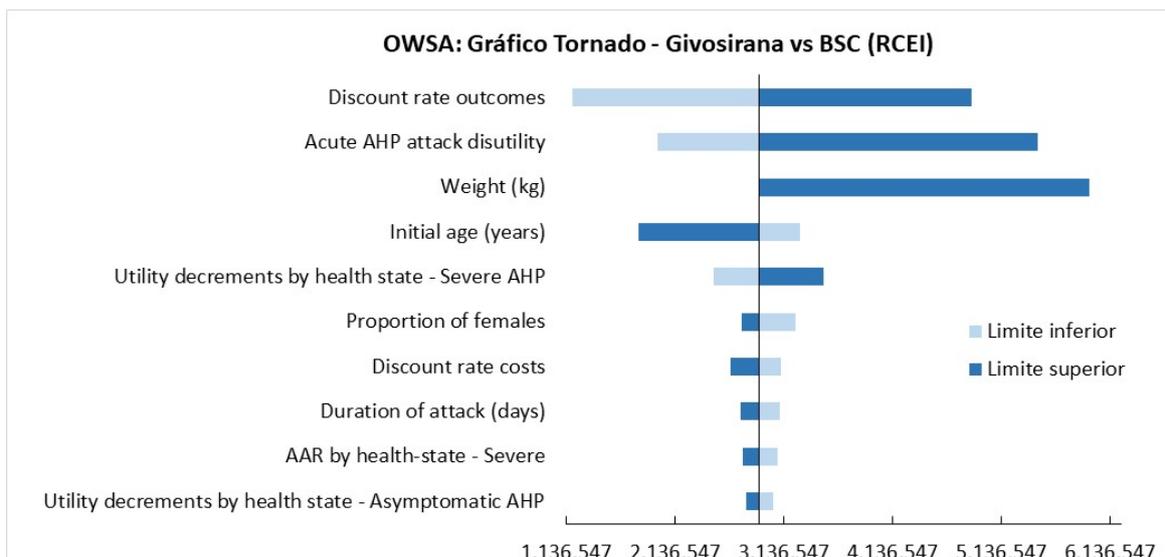
**Tabela 34.** Composição de custos por braço de tratamento no caso base (análise alternativa com aumento de 20% nas comorbidades no estado TCA>24)

<b>Categoria de custo</b>	<b>Custo Givosirana</b>	<b>Custo BSC</b>
Medicamento	R\$ 14.255.545,66	R\$ 0,00
Administração	R\$ 54,25	R\$ 0,00
Condições crônicas	R\$ 3.447,52	R\$ 11.739,29
Ataques agudos	R\$ 27.869,12	R\$ 666.675,05
Eventos adversos	R\$ 26,58	R\$ 58,80
Dependência de opioides	R\$ 85,44	R\$ 1.202,77

### 3.10.3. OWSA

Os resultados da OWSA mostram que a taxa de desconto dos desfechos clínicos é a de maior influência na RCEI. A desutilidade associada às crises também exerce grande influência no resultado. A Figura 25 exibe o Gráfico Tornado com os dez parâmetros de maior influência na RCEI.

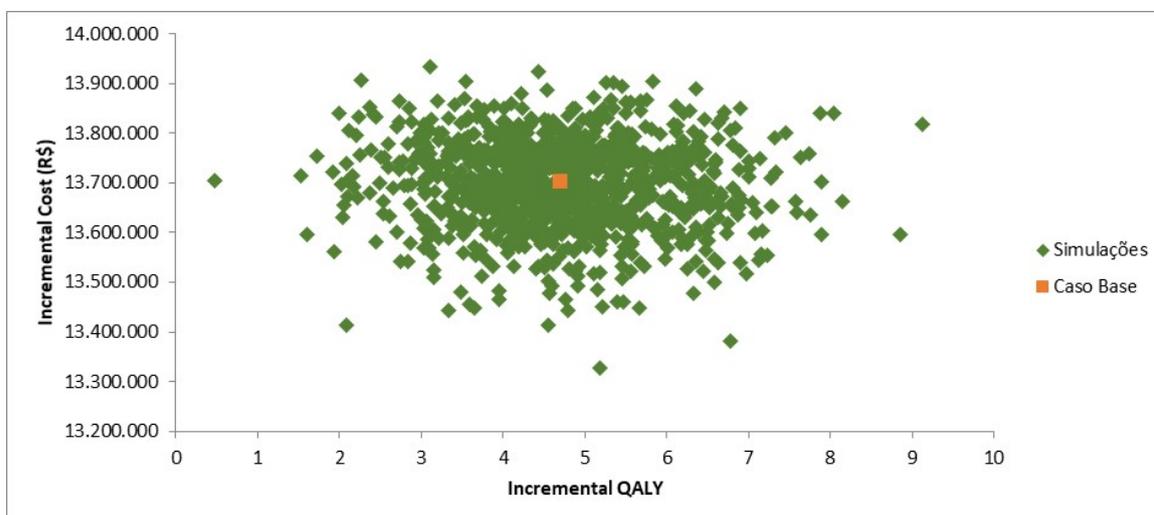
**Figura 25.** OWSA: Gráfico Tornado - Givosirana vs BSC (RCEI)



### 3.10.4. PSA

Os resultados obtidos da PSA são importantes para indicar o nível de incerteza da análise. A Figura 26 exibe o resultado de 1000 simulações com valores aleatórios, dentro do IC, para cada parâmetro da ACE. Nota-se que 100% das simulações se encontram no quadrante Nordeste do plano de custo-efetividade.

**Figura 26.** PSA: Plano de Custo-Efetividade



### 3.11. Limitações

Dado o perfil ultra-raro doença e, conseqüentemente, o baixo nível de conhecimento sobre a mesma, a disponibilidade de dados brasileiros sobre porfiria hepática aguda é limitada. A adoção de dados sobre desfechos clínicos, utilidade e utilização de recursos provenientes de estudos conduzidos fora do país é uma limitação importante desta

análise, visto que estes dados podem apresentar variabilidade relevante entre diferentes populações.

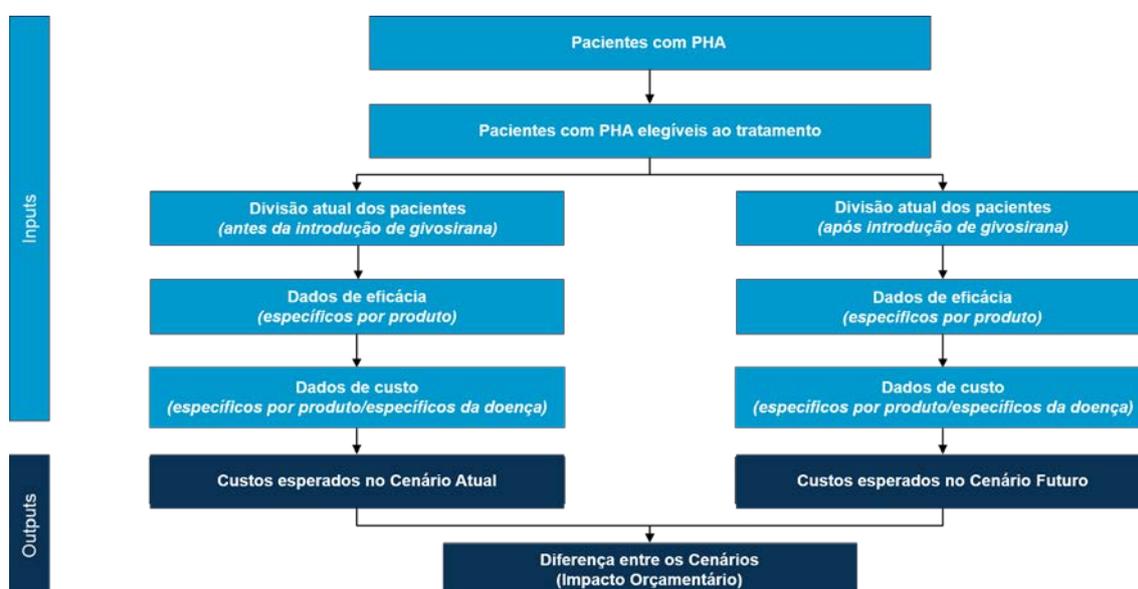
Ainda, por ser uma condição crônica, entende-se que, em uma avaliação ideal, os dados clínicos de eficácia e segurança deveriam ser monitorados ao longo de um longo horizonte de tempo (anos). Sendo assim, o curto período de acompanhamentos dos pacientes nos estudos clínicos ENVISION e de extensão representa uma limitação da análise, dado que premissas devem ser adotadas para extrapolação dos efeitos ao longo de um horizonte *lifetime*.

## 4. Análise Econômica: Impacto Orçamentário

### 4.1. Objetivo do estudo e tipo de análise

O objetivo desta análise foi estimar o impacto orçamentário da incorporação de givosirana ao SUS para o tratamento profilático de crises de porfiria hepática aguda em adultos. A presente análise foi conduzida utilizando-se o Microsoft Excel®. O esquema abaixo fornece uma visão geral da estrutura do modelo. Nesta análise de impacto no orçamento, dois cenários foram comparados:

- Cenário sem givosirana (ou Cenário Atual), no qual a givosirana não está disponível como uma opção para o tratamento de PHA;
- Cenário com givosirana (ou Cenário Futuro), no qual a givosirana está disponível como uma opção para o tratamento de PHA.



O modelo estimou os custos relacionados ao tratamento com givosirana em comparação com o melhor cuidado de suporte (*best supportive care*, BSC) na população-alvo.

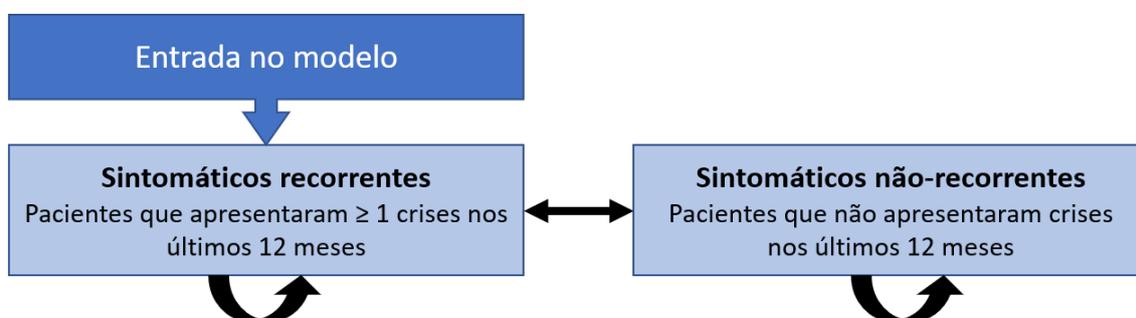
### 4.2. Horizonte temporal e taxa de desconto

De acordo com recomendações das diretrizes para análise de impacto orçamentário no Brasil (67), não foi adotada taxa de desconto para os custos incluídos no modelo e foi adotado um horizonte temporal de 5 anos.

### 4.3. Estrutura do modelo

Esta análise foi construída para avaliar a efetividade dos tratamentos em reduzir a carga da doença, que está diretamente associada a frequência de ocorrência de crises e correlacionada a sintomas crônicos e comorbidades. Entende-se que pacientes elegíveis ao tratamento com givosirana e que, portanto, entrarão no modelo, são pacientes que apresentam recorrência de crises e, por isso, buscariam tratamento, como givosirana. Sendo assim, define-se o estado Sintomático Recorrente, que inclui pacientes de PHA que apresentaram pelo menos uma crise nos últimos 12 meses, e o estado Sintomático não-Recorrente, que inclui pacientes de PHA que não apresentaram crise nos últimos 12 meses. Pacientes entram no modelo somente no estado Sintomático Recorrente. A Figura 27 ilustra a estrutura adotada.

**Figura 27.** Estrutura base da análise de impacto orçamentário



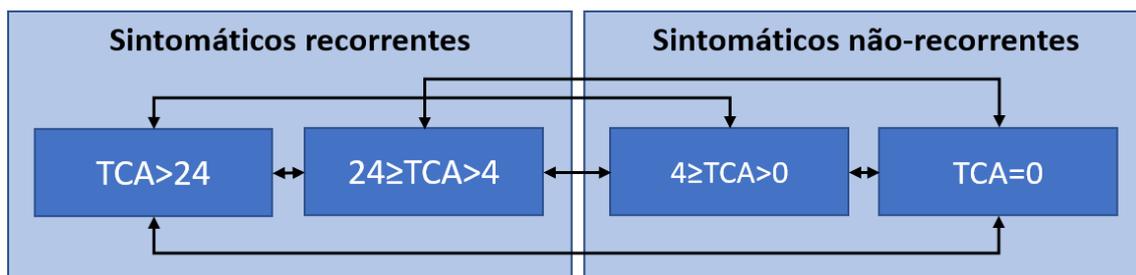
### 4.4. Transição entre estados

A fim de simplificar a análise de transição entre estados e mantendo alinhamento com a análise de custo-efetividade, adota-se subestados de saúde definidos com base na taxa anual de crises agudas (TCA). São quatro subestados de saúde:

- Nenhuma crise (TCA=0)
- Até 4 crises anuais ( $0 < TCA \leq 4$ )
- Entre 5 e 24 crises anuais ( $4 < TCA \leq 24$ )
- Mais de 24 crises anuais (TCA>24)

Pacientes nos subestados TCA>24 e  $4 < TCA \leq 24$  estão contemplados no estado Sintomático Recorrente e pacientes nos subestados  $0 < TCA \leq 4$  e TCA=0 estão contemplados no estado Sintomático Não-Recorrente.

**Figura 28.** Modelo de Markov de estados de saúde para análise de impacto orçamentário



Os pacientes apresentam probabilidade anual de transição entre os subestados de saúde dependente do tratamento que utilizam. Estas probabilidades foram obtidas e extrapoladas a partir de dados do estudo ENVISION (39,48). Os resultados destes estudos demonstraram que givosirana é superior ao BSC em reduzir a carga de crises. As Tabelas 35 e 36 exibem as probabilidades de transição entre os subestados a cada ano. Pacientes tratados com givosirana apresentam maior probabilidade de estar em subestados menos graves ( $TCA < 4$ ).

**Tabela 35.** Probabilidade de transição entre subestados para pacientes tratados com givosirana.

Givosirana	TCA=0	$0 < TCA \leq 4$	$4 < TCA \leq 24$	TCA>24	Total
TCA=0	96%	4%	0%	0%	100%
$0 < TCA \leq 4$	71%	29%	0%	0%	100%
$4 < TCA \leq 24$	12%	35%	53%	0%	100%
TCA>24	17%	50%	33%	0%	100%

**Tabela 36.** Probabilidade de transição entre subestados para pacientes tratados com BSC.

BSC	TCA=0	$0 < TCA \leq 4$	$4 < TCA \leq 24$	TCA>24	Total
TCA=0	58%	42%	0%	0%	100%
$0 < TCA \leq 4$	42%	17%	42%	0%	100%
$4 < TCA \leq 24$	3%	10%	55%	31%	100%
TCA>24	0%	0%	0%	100%	100%

Considerando a distribuição inicial dos pacientes no estudo ENVISION, descrita na Seção 4.5, determinou-se a distribuição dos pacientes que entram no modelo entre os subestados  $TCA > 24$  e  $4 < TCA \leq 24$ . Adotando estes dois subestados como o total, assume-se que 86,6% entram no estado  $TCA > 24$  e 13,4% no estado  $4 < TCA \leq 24$ .

#### 4.5. Parâmetros clínicos

Essa AIO inclui três tipos de parâmetros clínicos diferentes, que impactam diretamente os custos: taxa anual de crises agudas, comorbidades associadas aos estados de saúde e taxa de eventos adversos.

#### 4.5.1. Taxa anual de crises

A taxa anual de crises agudas foi obtida do estudo ENVISION (39,48), referente à análise conjunta (*pooled analysis*). A Tabela 37 exibe o número médio de crises por ano para cada subestado de saúde.

**Tabela 37.** Taxa anual de crises agudas por estado de saúde

Estado	TCATCA (n/ano)
TCA=0	0,0
0<TCA≤4	2,36
4<TCA≤24	10,55
TCA>24	33,10

TCA: taxa anual de crises agudos

#### 4.5.2. Comorbidades associadas aos estados de saúde

De acordo com a literatura, a ocorrência de crises está associada ao aparecimento de diversas comorbidades, como dor, condições neurológicas, síndromes psiquiátricas e condições crônicas (47). Entende-se que a probabilidade de ocorrências destas comorbidades está relacionada com a frequência de ocorrências das crises. Por isso, pacientes em subestados mais graves apresentam maior carga devido à comorbidades.

A Tabela 38 exibe as frequências de comorbidades por subestado de saúde. Na ausência de dados concretos, assume-se que a frequência destas condições em pacientes no subestado TCA>24 é igual a de pacientes no subestado 4<TCA≤24.

**Tabela 38.** Frequência das condições crônicas por estado de saúde

Comorbidades	Proporção de pacientes (%)			
	TCA>24	4<TCA≤24	0<TCA≤4	TCA=0
Dor de cabeça	36,4%	36,4%	29,2%	13,2%
Dor no peito	9,1%	9,1%	4,2%	1,9%
Dorsalgia	45,5%	45,5%	33,3%	7,5%
Dor abdominal	90,9%	90,9%	79,2%	28,3%
Dor em membros superiores	36,4%	36,4%	25,0%	3,8%
Dor em membros inferiores	45,5%	45,5%	25,0%	5,7%
Dor na genitália	0,0%	0,0%	8,3%	0,0%
Parestesia	36,4%	36,4%	8,3%	7,5%
Fraqueza motora	45,5%	45,5%	20,8%	7,5%
Paralisia	9,1%	9,1%	20,8%	1,9%
Incontinência urinária	0,0%	0,0%	4,2%	0,0%
Neuropatia avançada	27,3%	27,3%	20,8%	0,0%
Ansiedade	45,5%	45,5%	20,8%	5,7%
Depressão	36,4%	36,4%	12,5%	9,4%

Psicose/alucinações	36,4%	36,4%	4,2%	9,4%
Insônia	27,3%	27,3%	20,8%	11,3%
Ideação suicida	18,2%	18,2%	0,0%	1,9%
Hipertensão	72,7%	72,7%	70,8%	26,4%
Doença renal crônica	63,6%	63,6%	45,8%	13,2%
Hepatocarcinoma	9,1%	9,1%	8,3%	1,9%
Hiponatremia	72,7%	72,7%	37,5%	0,0%
Epilepsia	45,5%	45,5%	12,5%	0,0%
Anemia	63,6%	63,6%	16,7%	5,7%

#### 4.5.3. Eventos adversos relacionados ao tratamento

Esta AIO considera a ocorrência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento utilizado pelo paciente. As taxas de ocorrências destes EAs foram extraídas do estudo ENVISION (39,48) e são exibidas na Tabela 39.

**Tabela 39.** Frequência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento

EA grave relacionado ao tratamento	Givosirana (%)	BSC (%)
Astenia	2,08%	0,00%
Lipase elevada	0,00%	2,17%
Hemocromatose	2,08%	0,00%
Cefaléia	2,08%	0,00%

#### 4.6. Parâmetros demográficos

A população-alvo do tratamento com givosirana consiste em pacientes com PHA sintomática. Com base no exposto na Seção 1.2 deste documento, não há dados epidemiológicos de prevalência ou incidência de PHA no Brasil e mesmo os dados de outros países são escassos. Elder e colaboradores conduziram um estudo na Europa e avaliaram a prevalência e incidência de porfiria intermitente aguda, porfiria variegata e coproporfiria hereditária (14).

A prevalência estimada de PHA é calculada pela soma da prevalência de PAI (5,9 casos para cada milhão), PV (3,2 casos para cada milhão) e CPH (0,8 casos para cada milhão), que resulta em de 9,9 casos para cada um milhão de habitantes. A prevalência de CPH foi estimada pela multiplicação da incidência de CPH pelo multiplicador assumido no valor de 40. Já a incidência estimada de PHA foi calculada pela soma da incidência de PAI (0,13 casos para cada milhão), PV (0,08 casos para cada milhão) e

CPH (0,02 casos para cada milhão), que resulta em 0,23 novos casos para cada um milhão de habitantes por ano.

Dada a ausência de alternativas de tratamento e limitado conhecimento sobre a doença, estima-se que somente 20% dos pacientes com PHA estão diagnosticados, segundo a Alnylam Pharmaceuticals (68). Ainda, segundo dados da Alnylam Pharmaceutical (não públicos) nos EUA, cerca de 50% dos pacientes identificados com PHA apresentaram pelo menos uma crise nos últimos 12 meses.

Adotando dados do IBGE de estimativas da população brasileira em 2021 (69), estima-se que existam aproximadamente 212 pacientes elegíveis ao tratamento com givosirana e 5 novos pacientes elegíveis a cada ano. Considerando estes dados, calcula-se o número de pacientes elegíveis do primeiro ao quinto ano após a incorporação de givosirana (Tabela 40).

**Tabela 40.** Número de pacientes elegíveis ao tratamento com givosirana ao longo do horizonte temporal

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes elegíveis	<b>212</b>	<b>217</b>	<b>222</b>	<b>227</b>	<b>232</b>

#### 4.7. Participação de mercado (*market share*)

O cenário atual considera que a participação de mercado de givosirana é nula, visto que ainda não está incorporado no SUS. Já no cenário futuro, a Alnylam Pharmaceuticals estima que a participação de mercado de givosirana crescerá progressivamente ao longo dos 5 anos subsequentes à incorporação, variando de 5% no primeiro ano para 50% no quinto ano. A estimativa é feita considerando que, atualmente, pacientes não possuem alternativas terapêuticas profiláticas disponíveis no SUS e que givosirana apresenta benefícios clínicos significativos a pacientes com PHA.

As Tabelas 41 e 42 exibem os valores adotados.

**Tabela 41.** Participação de mercado dos tratamentos no cenário sem givosirana

Cenário sem givosirana					
Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Givosirana	0%	0%	0%	0%	0%
BSC	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

**Tabela 42.** Participação de mercado dos tratamentos no cenário com givosirana

Cenário com givosirana					
Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Givosirana	5%	15%	30%	40%	50%
BSC	95%	85%	70%	60%	50%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

#### 4.8. Parâmetros econômicos

A análise leva em consideração várias categorias de custos, conforme mostrado abaixo na Tabela 43.

**Tabela 43.** Tipos de custos adotados na AIO

#	Tipo de custo	Notas
1.	Custos do tratamento farmacológico	Inclui custos de aquisição do tratamento farmacológico; (diferentes opções de cálculo estão disponíveis, por exemplo, com/sem desperdício).
2.	Custos de administração do tratamento	Inclui os custos necessários para administrar a terapia.
3.	Custos do tratamento único de crises agudas	Inclui custos para tratamento de crises agudas em ambiente hospitalar.
4.	Custos do acompanhamento da doença	Inclui custos associados ao controle da PHA; a prevalência de sintomas crônicos está correlacionada à frequência de crises agudas. A qualquer momento, o paciente pode estar em um dos seguintes estados de saúde: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes com 0 crise/ano.</li> <li>- Pacientes com &gt; 0 e ≤ 4 crises/ano.</li> <li>- Pacientes com &gt; 4 e ≤ 24 crises/ano.</li> <li>- Pacientes com &gt; 24 crises/ano.</li> </ul> A distribuição dos pacientes nos quatro estados de saúde depende do tratamento recebido. Os custos aumentam com o aumento da taxa de crise aguda.
5.	Custos do controle de EAs relacionados ao tratamento	Inclui custos para o gerenciamento de eventos adversos graves relacionados ao tratamento.

Com base na recomendação da diretriz metodológica do Ministério da Saúde para avaliações econômicas na perspectiva do SUS, custos indiretos associados ao paciente e ao cuidador não foram incluídos (46).

#### 4.8.1. Custo farmacológico e de administração

O custo de givosirana adotado nesta análise é o preço máximo de venda ao governo (PMVG) com 0% de ICMS, que é de R\$ 167.239,27 (60), referente à um frasco de solução injetável com 189 mg de givosirana (substância ativa).

Já a posologia adotada está em linha com a recomendação na bula de GIVLAARI aprovada pela Anvisa, que é de 2,5mg/kg de massa corporal, administrada uma vez por mês. Considerando que a idade média dos pacientes incluídos no estudo ENVISION (39,48) foi de 37,5 anos e que 89% dos pacientes são mulheres, estima-se que o peso médio ponderado de um paciente é de 64,99 kg, tomando como base dados do IBGE (50). Sendo assim, a concentração mensal recomendada de givosirana é de 162,5 mg, o que indica que um frasco do medicamento por administração é suficiente. Ainda, assume-se que a concentração não utilizada em cada administração é descartada.

Considerando o custo unitário e a posologia de givosirana, estima-se que o custo anual de tratamento com givosirana por paciente é de R\$ 2.006.871,22 (Tabela 44).

**Tabela 44.** Custos e posologia de givosirana

Parâmetro	Valores
Preço por frasco (R\$)	167.239,27
mg por frasco	189,00
Número de frascos por apresentação	1,00
Posologia por administração (mg/kg)	2,50
Peso corporal médio (Kg)	64,99
Concentração por administração (mg)	162,5
Fracos por administração	1,00
Custo por administração (R\$)	167.239,27
Número de administrações por mês	1,00
Custo por mês por paciente (R\$)	167.239,27
Custo anual por paciente (R\$)	2.006.871,22

Ainda, assumindo que a injeção subcutânea de medicamento requer um acompanhamento profissional, adota-se o custo de administração de R\$ 0,63, obtido da Tabela SUS (SIGTAP/DATASUS) (61).

#### 4.8.2. Custo de tratamento de crises

Esta AIO considera que crises podem ser tratados em serviços de emergência ou requererem internação, dependendo de sua severidade. Em linha com a ACE,

considera-se que 80% das crises são tratadas em serviços de emergência e 20% requerem hospitalização. A taxa de utilização de recursos médicos e custos estão descritos na Seção 4.8.2.

#### 4.8.3. Custo de manejo de eventos adversos associados ao tratamento

Considerando a incidência dos eventos adversos discutida na Seção 4.7.3, determinou-se o custo de manejo destes eventos a partir do DataSUS (64), considerando atendimento ambulatoriais (SIA) e hospitalares (SIH) (Tabela 45).

**Tabela 45.** Custo de manejo de cada evento adverso associado ao tratamento

EA grave relacionado ao tratamento	Custo por evento (R\$)
Astenia	12,77
Lipase elevada	89,68
Hemocromatose	31,85
Cefaleia	44,28

#### 4.8.4. Custo de manejo das condições crônicas

De maneira análoga a ACE, o custo de manejo das condições crônicas de pacientes com PHA foi obtido do DataSUS (64). Estes custos estão exibidos na Tabela 27. Considerando a prevalência de cada condição em cada estado de saúde, o custo anual de gerenciamento de sintomas crônico, para cada estado de saúde, é exibido na Tabela 46.

**Tabela 46.** Custo de manejo das condições crônicas associadas à PHA

Estado de saúde	Custo anual (R\$)
TCA=0	155,60
0<TCA≤4	445,62
4<TCA≤24	762,48
TCA>24	762,48

#### 4.9. Resultados

A partir dos dados epidemiológicos e de participação de mercado, foi possível estimar o número de pacientes que utilizarão cada tratamento a cada ano. As Tabelas 47 e 48 exibem os resultados para o cenário sem givosirana e cenário com givosirana.

**Tabela 47.** Número de pacientes por tratamento a cada ano no cenário sem givosirana

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Givosirana	0	0	0	0	0
BSC	212	217	222	227	232
Total	<b>212</b>	<b>217</b>	<b>222</b>	<b>227</b>	<b>232</b>

**Tabela 48.** Número de pacientes por tratamento a cada ano no cenário com givosirana

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Givosirana	11	33	67	91	116
BSC	201	184	155	136	116
Total	<b>212</b>	<b>217</b>	<b>222</b>	<b>227</b>	<b>232</b>

Os resultados de impacto orçamentário do caso base são reportados em duas análises distintas: a análise principal, em que não se considera o custo de tratamento de crises com hemina; e a análise alternativa, em que estes custos são incluídos.

##### 4.9.1. Caso base (análise principal)

Com base nos parâmetros clínicos e econômicos descritos nas Seções anteriores, estimaram-se os custos associados a cada tratamento para cada cenário. As Tabelas 49, 50 e 51 exibem os custos nos cenários sem givosirana e com givosirana e os custos incrementais devido à incorporação de givosirana, respectivamente. Nota-se que o impacto orçamentário acumulado 5 anos após a incorporação no SUS é estimado em 628,5 milhões de Reais.

**Tabela 49.** Custos no cenário sem givosirana na análise principal

Parâmetro	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Tratamento farmacológico	R\$ 0,00					
Administração de medicamento	R\$ 0,00					
Manejo de condições crônicas	R\$ 151.790	R\$ 155.370	R\$ 158.950	R\$ 162.530	R\$ 166.110	R\$ 794.752
Manejo de crises	R\$ 6.790.788	R\$ 6.950.948	R\$ 7.111.108	R\$ 7.271.269	R\$ 7.431.429	R\$ 35.555.542
Manejo de EAs	R\$ 413	R\$ 423	R\$ 433	R\$ 443	R\$ 452	R\$ 2.164
<b>Total</b>	<b>R\$ 6.942.992</b>	<b>R\$ 7.106.742</b>	<b>R\$ 7.270.492</b>	<b>R\$ 7.434.241</b>	<b>R\$ 7.597.991</b>	<b>R\$ 36.352.458</b>

**Tabela 50.** Custos no cenário com givosirana na análise principal

Parâmetro	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Tratamento farmacológico	R\$ 21.272.835	R\$ 65.323.658	R\$ 133.657.623	R\$ 182.223.906	R\$ 232.797.061	R\$ 635.275.083
Administração de medicamento	R\$ 7	R\$ 21	R\$ 42	R\$ 57	R\$ 73	R\$ 199
Manejo de condições crônicas	R\$ 150.232	R\$ 150.586	R\$ 149.160	R\$ 149.183	R\$ 149.059	R\$ 748.220
Manejo de crises	R\$ 6.564.263	R\$ 6.255.343	R\$ 5.687.843	R\$ 5.330.841	R\$ 4.952.468	R\$ 28.790.757
Manejo de EAs	R\$ 412	R\$ 420	R\$ 426	R\$ 434	R\$ 441	R\$ 2.133
<b>Total</b>	<b>R\$ 27.987.749</b>	<b>R\$ 71.730.028</b>	<b>R\$ 139.495.095</b>	<b>R\$ 187.704.421</b>	<b>R\$ 237.899.102</b>	<b>R\$ 664.816.393</b>

**Tabela 51.** Impacto orçamentário incremental na análise principal

Parâmetro	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Tratamento farmacológico	R\$ 21.272.835	R\$ 65.323.658	R\$ 133.657.623	R\$ 182.223.906	R\$ 232.797.061	R\$ 635.275.083
Administração de medicamento	R\$ 7	R\$ 21	R\$ 42	R\$ 57	R\$ 73	R\$ 199
Manejo de condições crônicas	-R\$ 1.558	-R\$ 4.785	-R\$ 9.790	-R\$ 13.347	-R\$ 17.052	-R\$ 46.532
Manejo de crises	-R\$ 226.526	-R\$ 695.605	-R\$ 1.423.265	-R\$ 1.940.428	-R\$ 2.478.961	-R\$ 6.764.785
Manejo de EAs	-R\$ 1	-R\$ 3	-R\$ 6	-R\$ 9	-R\$ 11	-R\$ 31
<b>Total</b>	<b>R\$ 21.044.757</b>	<b>R\$ 64.623.286</b>	<b>R\$ 132.224.603</b>	<b>R\$ 180.270.179</b>	<b>R\$ 230.301.110</b>	<b>R\$ 628.463.935</b>

#### 4.9.2. Análise alternativa

Considerado o custo de hemina no tratamento de crises, nota-se há uma diminuição no impacto orçamentário incremental, visto que givosirana auxilia na redução do número de crises apresentadas pelos pacientes e hemina possui um custo relevante. A Tabela 52 exibe os resultados obtidos na análise alternativa. Nota-se que o impacto orçamentário acumulado 5 anos após a incorporação no SUS é estimado em 275,1 milhões de Reais.

**Tabela 52.** Impacto orçamentário incremental na análise alternativa

Parâmetro	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Tratamento farmacológico	R\$ 21.272.835	R\$ 65.323.658	R\$ 133.657.623	R\$ 182.223.906	R\$ 232.797.061	R\$ 635.275.083
Administração de medicamento	R\$ 7	R\$ 21	R\$ 42	R\$ 57	R\$ 73	R\$ 199
Manejo de condições crônicas	-R\$ 1.558	-R\$ 4.785	-R\$ 9.790	-R\$ 13.347	-R\$ 17.052	-R\$ 46.532

<b>Manejo de crises</b>	-R\$ 12.059.841	-R\$ 37.032.815	-R\$ 75.772.211	-R\$ 103.305.056	-R\$ 131.975.623	-R\$ 360.145.546
<b>Manejo de EAs</b>	-R\$ 1	-R\$ 3	-R\$ 6	-R\$ 9	-R\$ 11	-R\$ 31
<b>Total</b>	<b>R\$</b> <b>9.211.441</b>	<b>R\$</b> <b>28.286.076</b>	<b>R\$</b> <b>57.875.658</b>	<b>R\$</b> <b>78.905.551</b>	<b>R\$</b> <b>100.804.449</b>	<b>R\$</b> <b>275.083.174</b>

#### 4.10. Limitações

As mesmas limitações observadas na ACE podem ser observadas na AIO. Adicionalmente, a escassez de estudos epidemiológicos sobre a perspectiva brasileira são uma limitação desta AIO e podem aumentar o nível de incerteza dos resultados obtidos.

## 5. Considerações Finais

---

Com discutido na Seção 1.5, a porfiria hepática aguda acarreta impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes, sejam físicos ou psicossociais. Pacientes sintomáticos e que apresentam crises frequentes podem ter que lidar com a interrupção de atividades básicas e de trabalho, como resultado de recorrentes hospitalizações. Ausência de alternativas terapêuticas profiláticas se figura como um problema significativo no gerenciamento da PHA no Brasil.

Os resultados identificados na revisão sistemática demonstram o grande potencial que givosirana possui para o tratamento de pacientes adultos com porfiria hepática aguda (PHA). As evidências descritas, especialmente o estudo ENVISION, mostraram que givosirana é eficaz na redução de crises neste grupo de pacientes. Além disso, apresentou bom perfil de tolerabilidade e segurança.

Considerando que uma série de pacientes faz uso de hemina para o tratamento de crises agudas no Brasil, mesmo não sendo um tratamento disponível no SUS, entende-se que é importante trazer luz os custos associados a esse tratamento, ainda considerando que não é um tratamento de baixo custo. A análise de custo-efetividade desenvolvida mostra que givosirana é uma tecnologia dominante no tratamento de pacientes com PHA em comparação a melhor cuidado de suporte. Estima-se que a incorporação de givosirana no SUS acarretará um incremento no impacto orçamentário ao sistema. No entanto, é um investimento que traz benefícios clínicos importantes aos pacientes com PHA, que passam a ter a doença mais bem controlada, em termos de uma reduzida frequência de crises e menor incidência de comorbidades.

Em linha com a Filosofia de Acesso do Paciente da Alnylam e com o nosso compromisso em agir com urgência em favor dos pacientes, reforçamos nossa abertura e flexibilidade para, no momento adequado, explorar com o Ministério da Saúde abordagens inovadoras de compartilhamento de risco como “Value Based Agreement” (VBA) – acordos de garantia de entrega do valor clínico – e/ou “Prevalence Based Agreement” (PBA) - acordos de previsibilidade e redução de incertezas relacionadas à prevalência da doença e impacto orçamentário.

Em resumo, considerando o exposto no presente documento, entende-se que givosirana (Givlaari®) atende às necessidades de pacientes com PHA que atualmente não são atendidas. Assim, a *Specialty Pharma Goias* vem por meio deste solicitar a incorporação de givosirana (Givlaari®) no Sistema Único de Saúde.

## 6. Referências

---

1. Balwani M. What hematologists need to know about acute hepatic porphyria. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016/12/09. 2016 Nov;14(11):858–61.
2. Kothadia JP, LaFreniere K, Shah JM. Acute Hepatic Porphyria. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
3. Stolzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology*. 2019 Aug;157(2):365-381.e4.
4. de Paula Brandao PR, Titze-de-Almeida SS, Titze-de-Almeida R. Leading RNA Interference Therapeutics Part 2: Silencing Delta-Aminolevulinic Acid Synthase 1, with a Focus on Givosiran. 2019;
5. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol*. 2015/03/15. 2015 Mar;3(1):17–26.
6. Fontanellas A, Avila MA, Anderson KE, Deybach J-C. Current and innovative emerging therapies for porphyrias with hepatic involvement. *J Hepatol*. 2019 Aug;71(2):422–33.
7. Balwani M, Wang B, Anderson KE, Bloomer JR, Bissell DM, Bonkovsky HL, et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology*. 2017 Oct;66(4):1314–22.
8. Arora S, Young S, Kodali S, Singal AK. Hepatic porphyria: A narrative review. *Indian J Gastroenterol*. 2016/11/01. 2016;35(6):405–18.
9. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med*. 2005 Mar;142(6):439–50.
10. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. Vol. 375, *The Lancet*. Lancet; 2010. p. 924–37.
11. Harper P, Sardh E. Management of acute intermittent porphyria. Vol. 2, *Expert Opinion on Orphan Drugs*. Informa Healthcare; 2014. p. 349–68.
12. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. Vol. 377, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2017. p. 862–72.
13. Baravelli CM, Sandberg S, Aarsand AK, Nilsen RM, Tollanes MC. Acute hepatic porphyria and cancer risk: a nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2017/07/22. 2017;282(3):229–40.
14. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach J-C. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inher Metab Dis*. 2013 Sep;36(5):849–57.
15. Porphyria definitions for healthcare professionals.

16. CONITEC. Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. 2015.
17. Dorr AM, Picharski GL, Osternack BR. Porphyria: analysis of register from Brazilian association of porphyria (ABRAPO). *Hematol Transfus Int J.* 2016;2(6):112–4.
18. Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. Acute Hepatic Porphyrias: Review and Recent Progress. *Hepatol Commun.* 2019 Feb;3(2):193–206.
19. Nordmann Y, Puy H, Da Silva V, Simonin S, Robreau AM, Bonaiti C, et al. Acute intermittent porphyria: prevalence of mutations in the porphobilinogen deaminase gene in blood donors in France. *J Intern Med.* 1997 Sep;242(3):213–7.
20. Balwani M, Gouya L, Rees D, Stein P, Stölzel U, Aguilera P, et al. GS-14-ENVISION, a phase 3 study to evaluate efficacy and safety of givosiran, an investigational RNAi therapeutic targeting aminolevulinic acid synthase 1, in acute hepatic porphyria patients. *J Hepatol.* 2019 Apr;70(1):e81–2.
21. ANVISA. Panhematin, hemina (bula). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351722767201791/?substancia=26341>.
22. Herrick AL, Moore MR, Mccoll KEL, Cook A, Goldberg A. CONTROLLED TRIAL OF HAEM ARGINATE IN ACUTE HEPATIC PORPHYRIA. *Lancet.* 1989 Jun;333(8650):1295–7.
23. Alnylam Pharmaceuticals. Givosirana (GIVLAARI) - Bula do produto. 2020.
24. BRASIL. Portaria Nº 199, de 30 de Janeiro de 2014. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras [Internet]. Brasília; 2014. Available from: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html)
25. Saúde. BM da. Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras - Relatório de Recomendação [Internet]. Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Ministério da Saúde; Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio\\_PCDT\\_DoenasRaras\\_CP\\_FINAL\\_142\\_2015.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_DoenasRaras_CP_FINAL_142_2015.pdf)
26. Stein P, Badminton M, Rees D, Stewart Felicity M. Best practice guidelines on: Clinical management of acute attacks of porphyria and their complications 2017.
27. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stolz U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology.* 2019 Sep;
28. Naik H, Stoecker M, Sanderson SC, Balwani M, Desnick RJ. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: A qualitative study. *Mol*

- Genet Metab. 2016 Nov;119(3):278–83.
29. Simon A, Pompilus F, Querbes W, Wei A, Strzok S, Penz C, et al. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient*. 2018 Oct;11(5):527–37.
  30. Food and Drug Administration (FDA). GIVLAARI, givosiran (bula). Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/0212194s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/0212194s000lbl.pdf).
  31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência,Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
  32. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1–118 p.
  33. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
  34. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
  35. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. Cochrane ; 2011.
  36. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
  37. Sardh E, Harper P, Balwani M, Stein P, Rees D, Montgomery Bissell D, et al. Phase 1 trial of an RNA interference therapy for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med*. 2019;380(6):549–58.
  38. Anderson KE, Bissell DM, Bonkovsky HL, Sardh E, Harper P, Balwani M, et al. Phase 1/2 and open label extension studies of givosiran an investigational RNAi therapeutic, in patients with acute intermittent porphyria. *Hepatology*. 2018;68:50A-51A.
  39. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med*. 2020 Jun;382(24):2289–301.
  40. Stein P, Rees D, Anderson K, Bonkovsky H, Sardh E, Harper P, et al. A phase 1/2 open label extension study of givosiran, an investigational RNAi therapeutic, in patients with acute intermittent porphyria. *J Hepatol*. 2020 Aug 1;73:S553–4.

41. Sardh E, Balwani M, Rees D, Stein P, Stölzel U, Aguilera P, et al. Twelve-month interim analysis of efficacy and safety of givosiran, an investigational RNAi therapeutic for acute hepatic porphyria, in the envision open label extension. *J Hepatol*. 2020 Aug 1;73:S62–3.
42. Sardh E, Balwani M, Rees D, Stein P, Stölzel U, Aguilera P, et al. Twelve-month interim analysis of efficacy and safety of givosiran, an investigational RNAi therapeutic for acute hepatic porphyria, in the ENVISION open label extension [Internet]. 2020. Available from: [https://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2020/06/Sardh\\_ENVISION-12m-OLE\\_Slides\\_FINAL.pdf](https://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2020/06/Sardh_ENVISION-12m-OLE_Slides_FINAL.pdf)
43. Kuter DJ, Keel S, Parker CJ, 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. *Blood* [Internet]. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):13. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134564>
44. Kuter DJ, Keel S, Parker CJ, 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 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2020/12/Kuter-et-al.-Eighteen-Month-Interim-Analysis-of-Efficacy-and-Safety-of-Givosiran-an-RNAi-Therapeutic-for-Acute-Hepatic-Porphyrin-in-the-ENVISION-Open-Label-Extension.pdf>
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília - DF; 2014.
46. Ministério da Saúde do Brasil. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília - DF; 2014.
47. Neeleman RA, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis RH, Mijnhout GS, Wilson JHP, Friesema ECH, et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. *J Inher Metab Dis* [Internet]. 2018/04/19. 2018 Sep;41(5):809–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29675607>
48. Alnylam Pharmaceuticals. Clinical Study Report ALN-AS1-003 (ENVISION): Primary Analysis. 2020.
49. Anderson K, Balwani M, Sardh E, Gouya L, Rees D, Stein P, et al. Disease Characteristics of Acute Hepatic Porphyria Patients: ENVISION, a Phase 3 Global, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: 996. *Am J Gastroenterol*. 2019 Oct 1;114:S578.
50. SIDRA/IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares - Tabela 2645 [Internet]. 2008 [cited 2020 May 10]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>
51. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J*

- Haematol. 2017 Feb;176(4):527–38.
52. Anderson K, Sassa S, Bishop D, Desnick R. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.
  53. Bylesjö I, Wikberg A, Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69(5):612–8.
  54. Ministério da Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa. *Protocolo da Saúde Básica: Saúde Das Mulheres*. Brasília - DF; 2016.
  55. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Tábuas Completas de Mortalidade* [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads>
  56. Baravelli CM, Aarsand AK, Sandberg S, Tollånes MC. Sick leave, disability, and mortality in acute hepatic porphyria: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020;15(1):56. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC7035738>
  57. Silva MT, Caicedo Roa M, Galvao TF. Health-related quality of life in the Brazilian Amazon: a population-based cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2017;15(1):159. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0734-5>
  58. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2011 Jun;14(4):539–45.
  59. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Mak an Int J Soc Med Decis Mak*. 2011;31(6):800–4.
  60. ANVISA. *Lista de preços de medicamentos* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>
  61. SIGTAP/DATASUS. *Tabela Unificada* [Internet]. [cited 2020 May 11]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
  62. BRASIL. Ministério da Economia. *Painel de Preços* [Internet]. Available from: <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br>
  63. Anderson KE, Collins S. Open-label study of hemin for acute porphyria: clinical practice implications. *Am J Med*. 2006 Sep;119(9):801.e19-24.
  64. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS - DataSUS.
  65. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent

- porphyria. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201–14.
66. Bloomer JR, McGuire BM. Intermittent Unexplained Abdominal Pain: Is It Porphyria? *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Nov 1;5(11):1255–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.09.012>
  67. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil . Vol. 28, *Cadernos de Saúde Pública* . scielo ; 2012. p. 1223–38.
  68. Alnylam Pharmaceuticals. Alnylam Corporate Presentation [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://www.alnylam.com/wp-content/uploads/pdfs/Alnylam-Corporate-Presentation.pdf>
  69. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
  70. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Diretoria Colegiada: Parecer n.3491819/20-9

## Apêndices

---

### Apêndice I: Estratégias de buscas utilizadas

#### **Pubmed (4 registros)**

#1 givosiran [TIAB] OR givlaari [TIAB] OR givosiran [Supplementary Concept]

#### **Scopus ( 3 registros)**

#1 TITLE-ABS (“givosiran” OR “givlaari”)

#### **Cochrane (8 registros)**

#1 “givosiran”:ti,ab,kw OR “givlaari”:ti,ab,kw

#### **Lilacs (0 registros)**

(tw:(givosiran)) AND (tw:(givlaari))

