

GIVOSIRAN NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI SINTOMATICI AFFETTI DA PORFIRIE EPATICHE ACUTE: DATI «REAL LIFE» DALL'ESPERIENZA DELLA RETE DEI CENTRI ITALIANI PER LE PORFIRIE

(GRIP)
Annamaria Sapuppo¹, Agata Fiumara¹, Matteo Marcacci², Claudio Carmine Guida³, Elena di Pierro⁴, Giovanna Graziadei⁴, Francesca Granata⁴, Annamaria Niccoli⁵, Carlo Poci⁵, Luca Barbieri⁶, Michele De Canio⁶, Antonina Giammanco⁷, Davide Noto⁷, Giacomo De Luca⁸, Stefano Marchini², Maria Grazia Savino³, Andrea Ricci², Maria Domenica Cappellini⁴, Paolo Ventura²

¹ CRR-MET, AOU Policlinico G. Rodolico, UO Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Univ Catania
² Internal Medicine Unit, Center for Porphyrrias, Dept. of Medical and Surgical Science for Children and Adults, Univ Modena e Reggio Emilia, Modena;
³ Centro Interregionale di Riferimento per la Porfiria. UOC Nefrologia e Dialisi- IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG);
⁴ Dept. of Internal Medicine, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano;
⁵ Dept. of Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università Degli Studi di Padova, Padova;
⁶ Porphyrria and Rare Diseases Centre, San Gallicano Dermatological Institute IRCCS, Rome;
⁷ Centro di Riferimento Regionale per la prevenzione, la diagnosi e la cura delle malattie rare del metabolismo (CERMMET) – Dept. di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza “G. D’Alessandro” (PROMISE) – Univ Palermo;
⁸

Background: Il Givosiran, approvato in Europa per i soggetti di età >12anni e somministrato per via sottocutanea (s.c.) per il trattamento dei pazienti affetti da porfiria epatica acuta (AHP), agisce sull’enzima ALA sintasi 1 con meccanismo a “RNA interference”, riducendo ALA e PBG urinari, l’uso di emina e la frequenza annuale degli attacchi acuti (AA), come dimostrato dall’Envision Study.

Metodi: riportare i risultati preliminari dell’esperienza “Real Life” su pazienti trattati con Givosiran all’interno del Gruppo Italiano Porfiria (GRIP).

Risultati: Ad oggi, in Italia sono stati trattati con Givosiran 27 pazienti (21 femmine, età media 46±13 anni; range 15-70); tempo medio dalla diagnosi al trattamento di 9,5 anni (range 0-35). La diagnosi è stata confermata geneticamente in 22/27 casi (81,5%). Prima del trattamento, tutti i pazienti avevano avuto AA con necessità di ricovero (45%) o infusione di glucosio (7,5%) e/o di emina (47,5%). La media di AA pre-trattamento era di 4,9/anno (range 1-12): 2 pazienti (7,4%) non erano in trattamento profilattico, mentre 11 (40,7%), 4 (14,8%) e 10 (37%) erano in profilassi con eme, glucosio o eme/glucosio, rispettivamente. ALA e PBG urinari (al di fuori degli attacchi acuti) pre-trattamento erano mediamente 13,5±9 e 25. Durante la terapia con Givosiran (20 mesi di osservazione mediana, range 2-52) tutti i pazienti hanno interrotto la profilassi, nessun paziente ha sofferto di un AA documentato o ha infuso eme arginato. L’ALA urinario si è normalizzato in 23/27 (85,2%) pazienti e il PBG in 11/27 (40,7%), con riduzione significativa (>60%) di ALA e PBG urinari rispetto ai livelli pre-trattamento, in assenza di effetti collaterali significativi richiedenti la sospensione. 17/27 (63%) pazienti presentavano iperomocisteinemia (HHcy) pre-trattamento e 24/27 (88,8%) un significativo incremento di Hcy subito dopo la terapia con Givosiran (7casi>100mmol/l), con necessità di integrazione vitaminica e successiva riduzione/normalizzazione di Hcy. 11casi (40,7%) hanno presentato una diminuzione significativa del eGFR, ma senza dover ridurre/sospendere il trattamento.

Conclusioni: i dati reali disponibili sembrano confermare il beneficio biochimico e clinico del trattamento con Givosiran nei pazienti sintomatici con AHP.

Table 1	
Sex (Males / Females)	6/21
Mean Age at start therapy (years)	46±13
Age range at start therapy	15-70
Mean Age at diagnosis (years)	35±12
Age range at Diagnosis (years)	7-55
Mean time to Givo treatment (years)	9.5±7.6
Time to Givo Treatment (years range)	0-35
Type of Acute Porphryia (AIP/HCP/VP)	25/2/0
Genetic confirmation of diagnosis n (%)	22 (81.5%)
Table 2	
AAR before treatment	4.9
AAR before Treatment Range	1-12
Prophy treatment before Givo (yes/no)	25/2
Type of Prophy	
	Heme 11 (40.7%)
	Glucose 4 (14.8%)

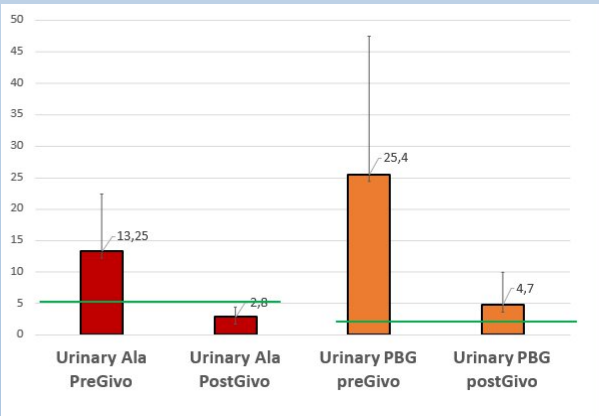


Figura 1: Valore medio di ALA e PBG urinario (mmol/g creatinina) prima e dopo il trattamento con Givosiran (i valori «prima del trattamento» sono una media di almeno tre misurazioni al di fuori della crisi acuta; i valori «dopo il trattamento» si riferiscono alla media del secondo e terzo mese dopo il trattamento con Givosiran). Al di fuori della crisi acuta, 24/27 pazienti (89%) avevano ALA e PBG urinari almeno due volte il range normale.