

OSTATECZNE WYNIKI BADANIA KLINICZNEGO ENVISION

**dotyczącego stosowania giwosyranu
u osób z ostrą porfirią wątrobową**



Dziękujemy

Dziękujemy uczestnikom i opiekunom, którzy wzięli udział w tym badaniu naukowym.

Udział w badaniu umożliwia spółce Alnylam oraz lekarzom, pielęgniarkom i członkom personelu prowadzącego badanie ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania giwosyranu w leczeniu osób z ostrą porfirią wątrobową.

INFORMACJE OGÓLNE

Badanie ENVISION dotyczyło leku o nazwie givosyran przeznaczonego dla osób z ostrą porfirią wątrobową (Acute Hepatic Porphyria, AHP). Niniejszy dokument stanowi podsumowanie wyników uzyskanych od początku badania w listopadzie 2017 r. do jego zakończenia w maju 2021 r. Oto najważniejsze informacje:

- w badaniu wzięły udział 94 osoby z AHP, w wieku od 19 do 65 lat;
- u pacjentów przyjmujących givosyran występowało mniej napadów porfirii i stosowali oni mniej heminy w porównaniu do uczestników przyjmujących placebo;
- istotne problemy medyczne obejmowały zmiany czynności wątroby, zmiany czynności nerek, reakcje w miejscu wstrzyknięcia i wzrost stężenia określonego rodzaju aminokwasu (nazywanego homocysteiną) we krwi.

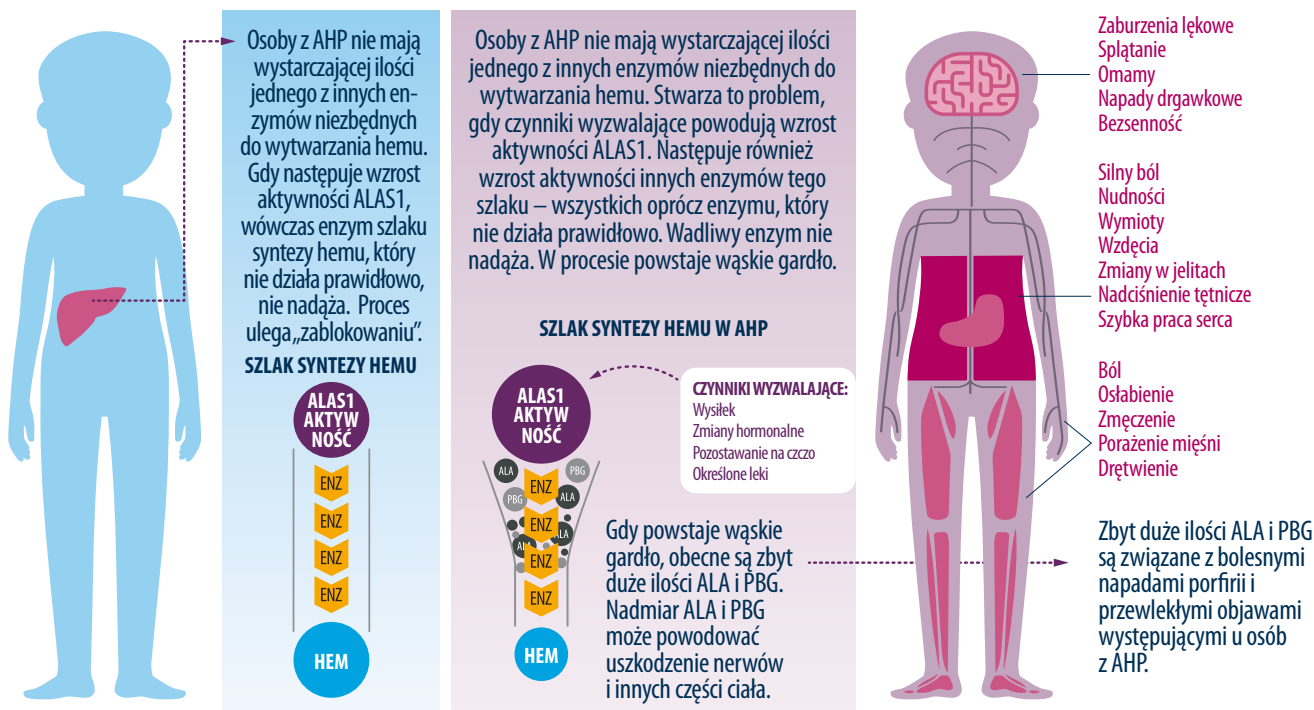
Czym jest ostra porfiria wątrobową?

Ostra porfiria wątrobową, określana skrótem AHP, to rzadka choroba genetyczna. U osób z AHP mogą występować zagrażające życiu napady porfirii z bardzo silnym bólem brzucha i osłabieniem mięśni. Czasami napady porfirii wpływają na funkcjonowanie umysłowe. Chorzy mogą odczuwać niepokój albo dezorientację; mogą też występować u nich omamy. AHP może również powodować objawy przewlekłe, takie jak ból i mdłości, które utrudniają codzienne życie.

AHP jest chorobą, która wpływa na sposób wytwarzania hemu w wątrobie (nazywany szlakiem syntezy hemu). Hem to białko o kluczowym znaczeniu dla organizmu. Aby szlak syntezy hemu w wątrobie funkcjonował prawidłowo, potrzebne są enzymy. Enzymy to białka uczestniczące w reakcjach chemicznych. W przypadku AHP występuje wada genetyczna, która wpływa na jeden z enzymów w szlaku syntezy hemu. Wada powoduje zablokowanie szlaku i nadmierne wytwarzanie kwasu aminolewulinowego (aminolevulinic acid, ALA) oraz porfobilinogenu (porphobilinogen, PBG), które są wykorzystywane przy wytwarzaniu hemu. Wysokie stężenia ALA i PBG mogą prowadzić do uszkodzenia tkanek i nerwów w organizmie.

Istnieją cztery typy AHP:

- ostra porfiria przerywana (Acute Intermittent Porphyria, AIP);
- koproporfiria dziedziczna (Hereditary Coproporphyria, HCP);
- porfiria mieszana (Variegate Porphyria, VP);
- porfiria z niedoborem dehidrazy kwasu aminolewulinowego (Aminolevulinic acid dehydratase deficiency Porphyria, ADP).



CZEMU PRZEPROWADZENIE TEGO BADANIA BYŁO POTRZEBNE?

Przed rozpoczęciem badania jedynym lekiem dopuszczonym do stosowania w leczeniu napadów porfirii w przypadku AHP była hemina podawana dożylnie (oznacza to, że heminę podawano w postaci wstrzyknięcia do żyły). Nie istniał żaden lek dopuszczony do stosowania w celu zapobiegania napadom porfirii albo łagodzenia ich u osób z AHP.

Giwosyran to lek obniżający stężenie syntazy kwasu aminolewulinowego 1 (aminolaevulinic acid synthase 1, ALAS1) w wątrobie. Poprzez obniżenie stężenia ALAS1 giwosyran zmniejsza również nagromadzenie stężeń ALA i PBG, które może występować u osób z AHP. Naukowcy uznali, że poprzez obniżenie stężeń ALA i PBG zmniejszy się liczba napadów porfirii.

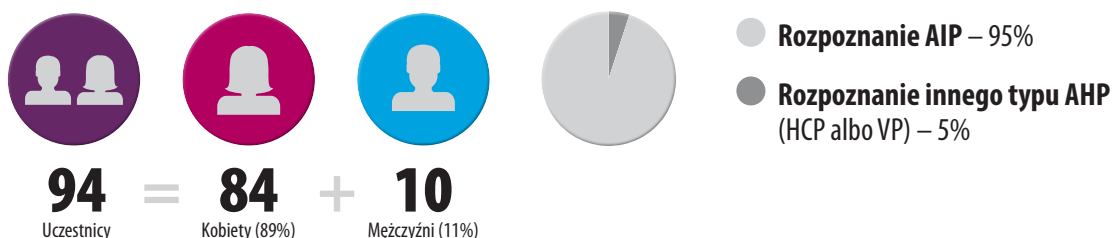
Badanie ENVISION zaprojektowano w celu oceny stosowania giwosyranu na podstawie następujących pytań:

- Czy giwosyran spowodował zmniejszenie liczby napadów porfirii?
- Czy giwosyran prowadził do ograniczenia stosowania heminy?
- Czy giwosyran spowodował obniżenie stężeń ALA i PBG?
- Czy giwosyran spowodował poprawę jakości życia pacjentów i ich zdolności do wykonywania codziennych czynności?
- Czy podawanie giwosyranu pacjentom z AHP było bezpieczne?

KTO WZIĄŁ UDZIAŁ W BADANIU?

Do badania włączono 94 osoby w 36 ośrodkach prowadzących badania kliniczne w 18 krajach w Ameryce Północnej, Europie, Azji i Australii. Wiek uczestników wyniósł od 19 do 65 lat.

U większości uczestników rozpoznano AIP. Jednym z wymogów było, aby u uczestników wystąpiły przynajmniej dwa napady porfirii w ciągu sześciu miesięcy przed rozpoczęciem badania. Jeżeli regularnie stosowali oni heminę, musieli zgodzić się na przyjmowanie jej wyłącznie w przypadku wystąpienia napadu porfirii w trakcie trwania badania.



Zgłoszenia uczestników dotyczące występowania napadów porfirii i objawów AHP przed rozpoczęciem badania:



mediana liczby napadów porfirii **u uczestników** w ciągu sześciu miesięcy przed rozpoczęciem badania wyniosła trzy. „Mediana” to **liczba środkowa** w przypadku uporządkowania liczby napadów porfirii od najniższej do najwyższej;



40% uczestników regularnie stosowało heminę przed rozpoczęciem udziału w badaniu;



u 52% uczestników codziennie występowały przewlekłe objawy AHP pomiędzy napadami porfirii.

CO SIĘ DZIAŁO W TRAKCIE BADANIA?



To badanie rozpoczęło od sześciomiesięcznego **okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (double-blind, DB)**, w trakcie którego uczestnicy mieli 50% szans na przyjmowanie giwosyranu i 50% szans na przyjmowanie placebo. **Placebo** wyglądało podobnie do giwosyranu, jednak **nie zawierało w sobie żadnej „substancji czynnej”**. Program komputerowy losowo przypisał uczestników do przyjmowania jednego albo drugiego. Proces ten nosi nazwę „**randomizacji**”.



Przez pierwsze sześć miesięcy badania lekarz, zespół prowadzący badanie i uczestnicy nie wiedzieli, który z leków stosowanych w badaniu (placebo czy giwosyran) przyjmowali uczestnicy.



Lekarz albo członek personelu prowadzącego podanie podawał lek stosowany w badaniu w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Co miesiąc uczestnikom podawano jedną dawkę leku stosowanego w badaniu (giwosyranu albo placebo).



W drugiej części badania, nazywanej **okresem kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby (open-label extension, OLE)**, wszystkim uczestnikom (także tym, którzy wcześniej przyjmowali placebo) podawano jedną dawkę giwosyranu na miesiąc przez maksymalnie 30 miesięcy. W tej części badania gromadzono od uczestników informacje dotyczące ich odpowiedzi na giwosyran w dłuższym terminie.

Schemat badania

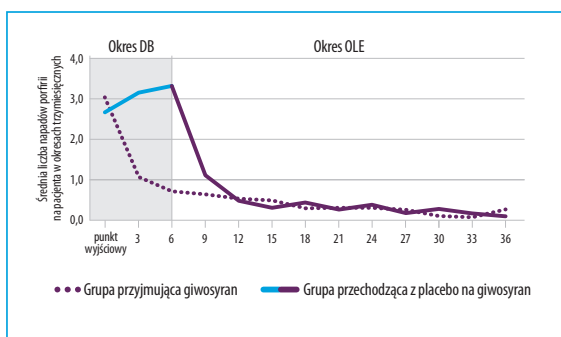
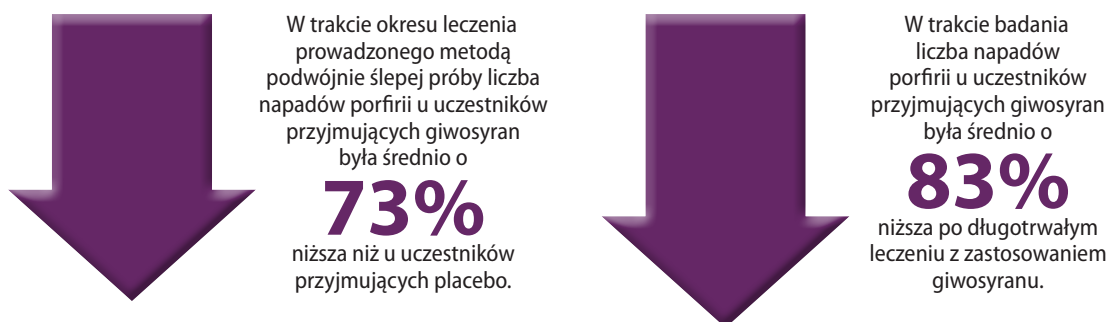


JAKIE BYŁY WYNIKI BADANIA?

Czy giwosyran spowodował zmniejszenie liczby napadów porfirii?

Napady porfirii zdefiniowano jako napady, które wymagały hospitalizacji, nagłej wizyty związanej z opieką zdrowotną albo podania heminy w domu.

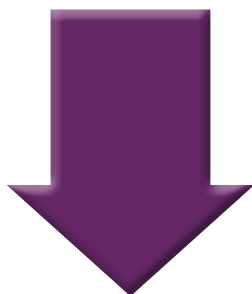
Na początku badania średnia liczba napadów porfirii występujących u uczestników zrandomizowanych do przyjmowania placebo albo giwosyranu była podobna. W trakcie sześciomiesięcznego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby liczba napadów porfirii występujących u uczestników przyjmujących giwosyran była o 73% mniejsza niż w przypadku uczestników przyjmujących placebo.



U niektórych uczestników napady porfirii przestały występować, u innych występowały one rzadziej w trakcie długotrwałego leczenia z zastosowaniem giwosyranu. Z biegiem czasu napady porfirii zaczęły rzadziej występować u większej liczby uczestników w trakcie przyjmowania giwosyranu.

Czy giwosyran prowadził do mniejszego stosowania heminy z biegiem czasu?

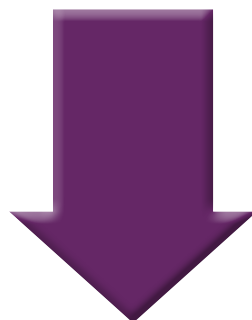
W trakcie sześciomiesięcznego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby średnia liczba dni stosowania heminy była o 74% mniejsza w przypadku uczestników przyjmujących giwosyran niż u uczestników przyjmujących placebo. Ponadto dwa razy więcej uczestników przyjmujących giwosyran nie stosowało heminy w porównaniu do uczestników przyjmujących placebo.



W trakcie okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby liczba dni stosowania heminy w celu leczenia napadów AHP u uczestników przyjmujących giwosyran była średnio o

74%

mniejsza w porównaniu do uczestników przyjmujących placebo.

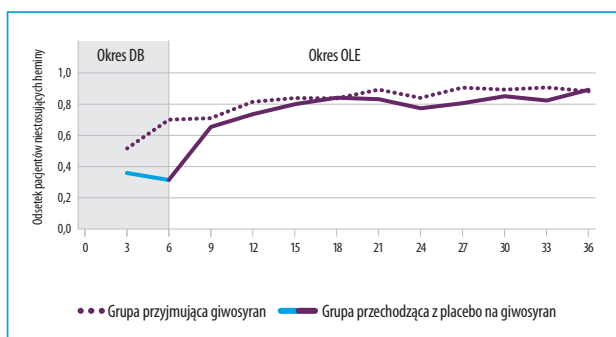


W trakcie badania liczba dni stosowania heminy w celu leczenia napadów AHP u uczestników przyjmujących giwosyran była średnio o

85%

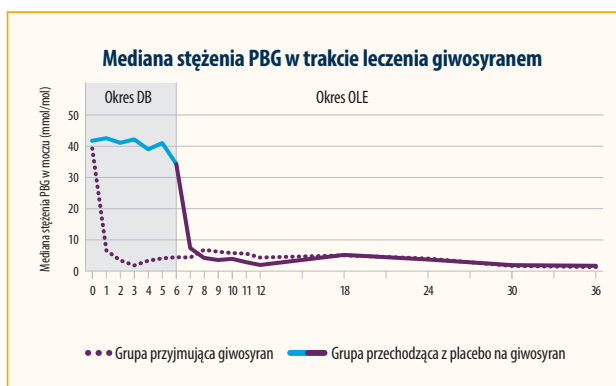
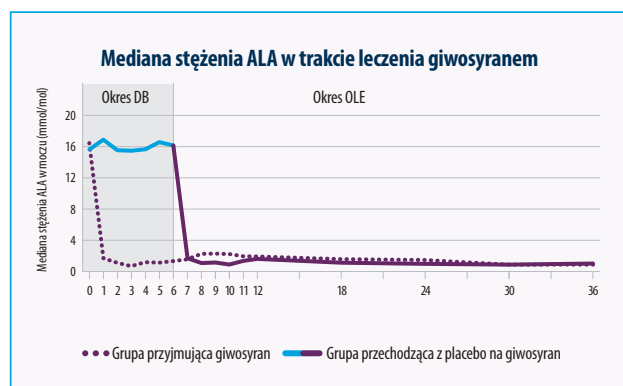
mniejsza po długotrwałym leczeniu z zastosowaniem giwosyranu.

W trakcie długotrwałego leczenia z zastosowaniem giwosyranu uczestnicy w dalszym ciągu stosowali mniej heminy w celu leczenia napadów porfirii oraz więcej uczestników nie wymagało żadnego leczenia z zastosowaniem hemu.



Czy giwosyran spowodował obniżenie stężeń ALA i PBG?

Na początku badania stężenia ALA i PBG były wysokie zarówno u uczestników z grupy przyjmującej giwosyran, jak i u uczestników z grupy przyjmującej placebo. W trakcie sześciomiesięcznego okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby u uczestników leczonych z zastosowaniem giwosyranu doszło do gwałtownego obniżenia stężeń ALA i PBG w kierunku wartości występujących u osób zdrowych.



W trakcie długotrwałego leczenia z zastosowaniem giwosyranu obniżenie stężeń ALA i PBG utrzymywało się do zakończenia badania.

Czy giwosyran spowodował poprawę jakości życia pacjentów i ich zdolności do wykonywania codziennych czynności?

Formularz skrócony 12 (Short Form 12) (Ocena ankietowa SF-12)



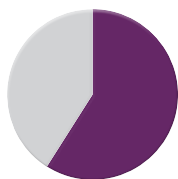
Uczestników poproszono o udzielenie odpowiedzi dotyczących ich jakości życia z wykorzystaniem ankiety nazywanej oceną SF-12. Następnie naukowcy porównali średnie wartości zmian w zakresie wyników oceny SF-12 pomiędzy uczestnikami z grupy przyjmującej giwosyran i grupy przyjmującej placebo.

Na koniec sześciomiesięcznego okresu uczestnicy z grupy przyjmującej giwosyran zgłaszali większą poprawę w zakresie fizycznej jakości życia w porównaniu z uczestnikami z grupy przyjmującej placebo (większy wzrost średniej wartości zmiany oznacza większą poprawę).

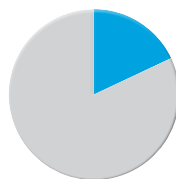
Fizyczna jakość życia w dalszym ciągu ulegała poprawie w trakcie długotrwałego leczenia z zastosowaniem giwosyranu.

Ogólne wrażenie zmiany w ocenie pacjenta (Patient Global Impression of Change, PGIC):

PGIC to ankieta złożona z jednego pytania dotyczącego tego, jak zdaniem uczestnika poprawił się jego ogólny stan zdrowia od rozpoczęcia badania. Poprawę ogólnego stanu zgłaszało więcej uczestników z grupy przyjmującej giwosyran niż z grupy przyjmującej placebo.



59% uczestników z grupy przyjmującej giwosyran zgłosiło, że ich **ogólny stan** uległ „bardzo dużej poprawie” albo „dużej poprawie” od rozpoczęcia badania.



18% uczestników z grupy przyjmującej placebo zgłosiło, że ich **ogólny stan** uległ „bardzo dużej poprawie” albo „dużej poprawie” od rozpoczęcia badania.

W trakcie długotrwałego leczenia z zastosowaniem giwosyranu poprawę ogólnego stanu zgłaszało ponad 75% uczestników.

Kwestionariusz dotyczący doświadczeń pacjenta związanych z porfirią (Porphyria Patient Experience Questionnaire, PPEQ)

Kwestionariusz PPEQ został zaprojektowany dla badania ENVISION i zawierał osiem pytań dotyczących wpływu objawów AHP na zdolność uczestnika do wykonywania codziennych czynności oraz występującej u niego odpowiedzi na lek stosowany w badaniu.

Na koniec sześciomiesięcznego okresu poprawę w zakresie wykonywania niżej wymienionych codziennych czynności zgłaszało więcej uczestników z grupy przyjmującej giwosyran niż z grupy przyjmującej placebo.

W trakcie długotrwałego leczenia z zastosowaniem giwosyranu odnotowywano dalszą poprawę w zakresie wykonywania tych codziennych czynności.



Podróżowanie przez ponad jeden dzień w celach służbowych albo dla przyjemności



Wykonywanie obowiązków domowych, takich jak przygotowywanie posiłków czy sprzątanie



Uczestniczenie w życiu towarzyskim, np. odwiedzanie znajomych



Wykonywanie umiarkowanych ćwiczeń, takich jak chodzenie przez ponad 20 minut



Planowanie przyszłych wydarzeń, takich jak spotkania służbowe albo prywatne

Jakie problemy medyczne wystąpiły u uczestników w trakcie badania?

Lekarze odnotowują wszelkie problemy medyczne (nazywane „zdarzeniami niepożądanymi”), które występują u uczestników w trakcie badań. Zdarzenia niepożądane występujące u uczestników mogą być związane z przyjmowaniem leku stosowanego w badaniu albo nie – decyduje o tym lekarz prowadzący badanie.

- Przyczyną zdarzeń niepożądanych może być AHP albo inna choroba, inny lek albo po prostu przypadek. Czasem przyczyna jest nieznana.
- Zdarzenie niepożądane jest uznawane za „ciężkie”, kiedy zagraża życiu, powoduje długotrwałe problemy albo wymaga leczenia szpitalnego.

Ilu uczestników zgłosiło wystąpienie zdarzenia niepożądanego (ZN)?

W trakcie sześciomiesięcznego okresu badania u większości uczestników (>80%) z obydwóch grup leczenia wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, a w trakcie długotrwałego leczenia z zastosowaniem giwosyranu przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 91 z 94 (97%) uczestników.

Jakie zdarzenia niepożądane występowały najczęściej na początku badania?

W trakcie sześciomiesięcznego okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby najczęstszym zdarzeniem niepożądanym występującym częściej u uczestników przyjmujących giwosyran niż u uczestników przyjmujących placebo były mdłości, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, wysypka, zmiany czynności nerek albo wątroby i zmęczenie:

Zdarzenia niepożądane	Giwosyran z 48 uczestników	Placebo z 46 uczestników
Nudności	27% (13)	11% (5)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	25% (12)	0%
Wysypka	17% (8)	4% (2)
Zmiany czynności nerek	15% (7)	4% (2)
Zmiany czynności wątroby	13% (6)	2% (1)
Znużenie	10% (5)	4% (2)

Jakie zdarzenia niepożądane występowały najczęściej w trakcie całego badania?

Najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące u uczestników przyjmujących giwosyran w trakcie badania były podobne do zdarzeń zgłaszanych w trakcie okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby. Ponadto w okresie kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby, u uczestników występował wzrost stężenia określonego rodzaju aminokwasu (nazywanego homocysteina) we krwi. Takie wzrosty stężenia homocysteiny lekarze uznali za działania niepożądane.

U ilu uczestników wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (CZN)?

W trakcie okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby u 21% uczestników (10 z 48) przyjmujących giwosyran i 9% uczestników (4 z 46) przyjmujących placebo wystąpiło przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u więcej niż jednego uczestnika, to:

- pogorszenie czynności nerek (u dwóch uczestników w grupie przyjmującej giwosyran);
- zakażenie związane ze stosowaniem wyrobu (na przykład centralnego cewnika żylnego; u dwóch uczestników w grupie przyjmującej placebo i u jednego uczestnika w grupie przyjmującej giwosyran).

W trakcie całego badania u 39% uczestników (37 z 94) przyjmujących giwosyran w trakcie badania wystąpiło przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u więcej niż jednego uczestnika, obejmowały:

- zator płucny (zablokowanie tętnicy w płucu);
- wzrost stężenia homocysteiny we krwi;
- zapalenie płuc spowodowane zakażeniem koronawirusem 2019 (COVID-19);
- przewlekłą chorobę nerek;
- złamanie centralnego cewnika żylnego;
- zakażenie dróg moczowych.

Jeden uczestnik ze stwierdzonym w wywiadzie nadciśnieniem tętniczym, zgrubieniem i stwardnieniem głównej tętnicy serca (nazywanej aortą), chorobą płuc (POChP) i problemami z zastawkami serca zmarł w wyniku rozdarcia aorty. Lekarz prowadzący badanie uznał to zdarzenie za niezwiązane ze stosowaniem giwosyranu.

U ilu uczestników wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia?

Uczestnictwo w badaniu przerwało z powodu zdarzeń niepożądanych łącznie sześciu z 94 uczestników (6%).

W trakcie okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby jeden uczestnik (1 z 46) w grupie przyjmującej giwosyran, u którego wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane związane ze wzrostem stężenia enzymów wątrobowych, przerwał przyjmowanie giwosyranu.

W okresie kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby:

- jeden uczestnik zmarł z powodu rozdarcia aorty;
- u dwóch uczestników wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze wzrostem stężenia homocysteiny we krwi.
U jednego z tych uczestników doszło również do zapalenia trzustki, a u drugiego wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia;
- u jednego uczestnika wystąpiło zdarzenie niepożądane związane z nadwrażliwością na lek;
- u jednego uczestnika wystąpiło kilka epizodów zakażenia powodującego zablokowanie mięśni szyi i szczęki (nazywanego tężcem albo szczękosciskiem).

GDZIE MOGĘ UZYSKAĆ WIĘCEJ INFORMACJI NA TEMAT BADANIA ENVISION?

Aby uzyskać więcej szczegółowych informacji na temat tego badania, proszę porozmawiać z lekarzem.
Można również odwiedzić stronę

www.clinicaltrials.gov

Należy użyć identyfikatora badania: **NCT03338816**.

www.clinicaltrialsregister.eu

Należy użyć identyfikatora badania: **2017-002432-17**.

PEŁEN TYTUŁ: ENVISION: Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie fazy III z okresem kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania giwosyranu u pacjentów z ostrą porfirią wątrobową

Anylam Pharmaceuticals
675 W Kendall Street
Cambridge, MA 02142
Stany Zjednoczone
clinicaltrials@anylam.com
1-877-256-9526

Doceniamy zaangażowanie wszystkich uczestników, którzy wzięli udział w badaniu ENVISION!