

RNA-interferens: Nytt behandlingsalternativ vid akut hepatisk porfyri

Eliane Sardh, överläkare

Porfyracentrum Sverige, Centrum för medfödda metabola sjukdomar
ME Endokrinologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Porfyri – fel i syntesen av hem

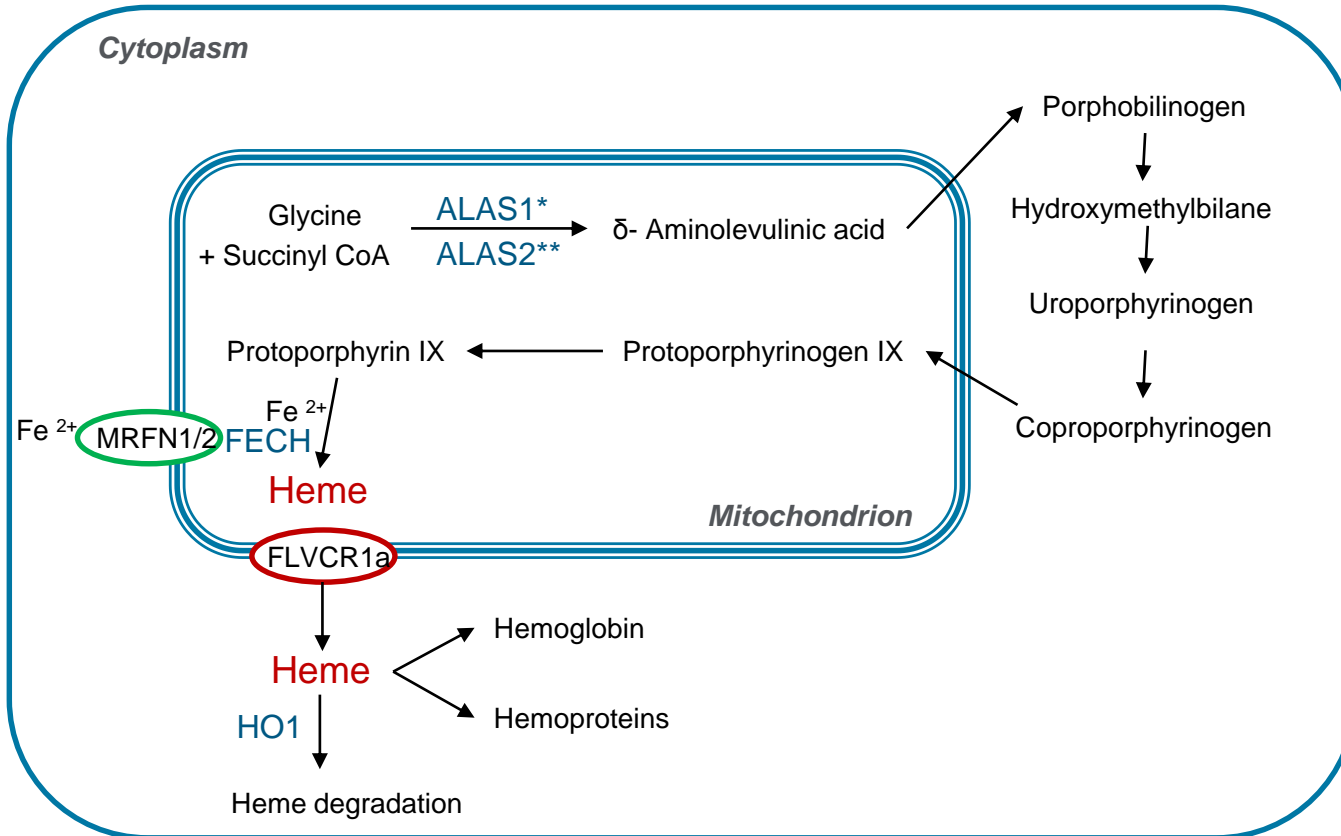
- **Porfyri** kommer från det grekiska ordet "porphyros" som betyder purpur
- Sjukdomen har fått sitt namn av att vissa porfyrisjukdomar färgar patientens urin rödbrun vid symtom



- Sammanlagt nio sällsynta ärftliga sjukdomar
- Orsakas av genmutationer som ger nedsatt (eller ökad) enzymkapacitet i hemsyntesens olika steg
- Medför att hemprekursorer (*porfyri*ner och *porfyri*nprekursorer) ansamlas och utsöndras i blod, urin och faeces
- Dessa hemprekursorer orsakar de symtom porfyrisjukdomarna medför



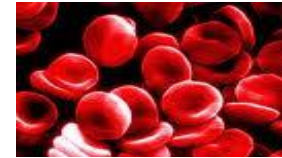
Hemesyntesen





Hem – ”on a daily basis”

- **80% i erytroid vävnad**
hemoglobin, ca 6 gr/dag
ca 240×10^9 röda blodkroppar /dag
ca 72×10^{12} hem molekyler /dag
- **15% i levervävnad**
ca 14×10^{12} hem molekyler/dag
- **Övrigt**
Varje kärnförande cell är självförsörjande för de hemoproteiner som resp cell behöver (mitokondrier, nervcellen (Na/K-pumpen), njurceller, muskelceller (myoglobin)....



images.google.com



© Toverud

Vävnadsspecifik reglering



Glycine Succinyl CoA
ALA syntetas 1 (ALAS1)

ALA syntetas 2 (ALAS2)

ALAS1

Gen Lokus: Kromosom 3 (3p21.1)

Transkriptionell uppreglering

- Hormoner (HPA axis)
- Stress
- Fasta /glukagon (FOXO1, PGC1 α)
- CAR/PXR (cytokrom P450)

Transkriptionell nedreglering

- **Heme**
- Glukos /insulin (FOXO1, PGC1 α)

Post-transkriptionell reglering (**Hem**)

- Destabilisera ALAS1 mRNA

Post-translationell reglering (**Hem**)

- Hindrar pre-ALAS1 in till mitokondrien
- Degraderar ALAS1 proteinet

ALAS2

Gen Lokus: X Kromosomen (Xp11.2)

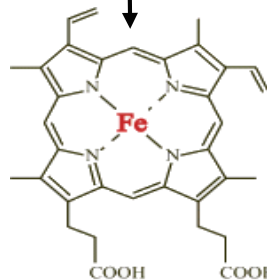
Komplex reglering, ffa beroende av

- Järn homeostas och transport
- Levern (hepcidin/järn)
- Njuren (erythropoietin, HIF-1)

- GATA 1 med flera

Koordineras till globinsyntes

- GATA 1



Hemoglobin (80%)

Hemoproteins (15%)

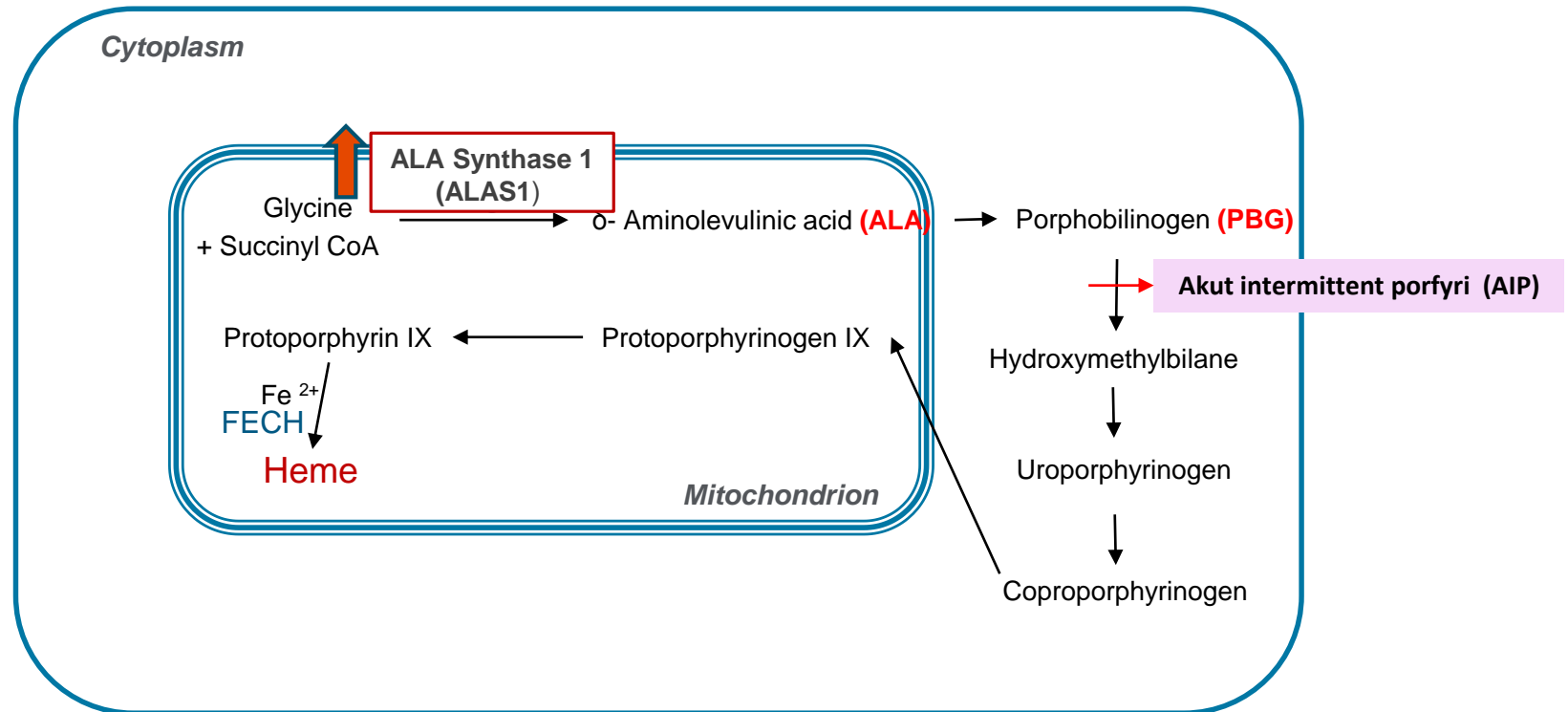
RNA-interferens: Nytt behandlingsalternativ vid akut hepatisk porfyri



Akuta Hepatiska Porfyrier – hereditet och prevalens

Porfyri	Hereditet	Prevalens Sverige
Akut intermittent porfyri (AIP)	Autosomalt dominant	Ca 1000 (1/10.000)
Hereditär koproporfyri (HCP)	Autosomalt dominant	Ca 60 fall
Porfyria variegata (VP)	Autosomalt dominant	Ca 100 fall

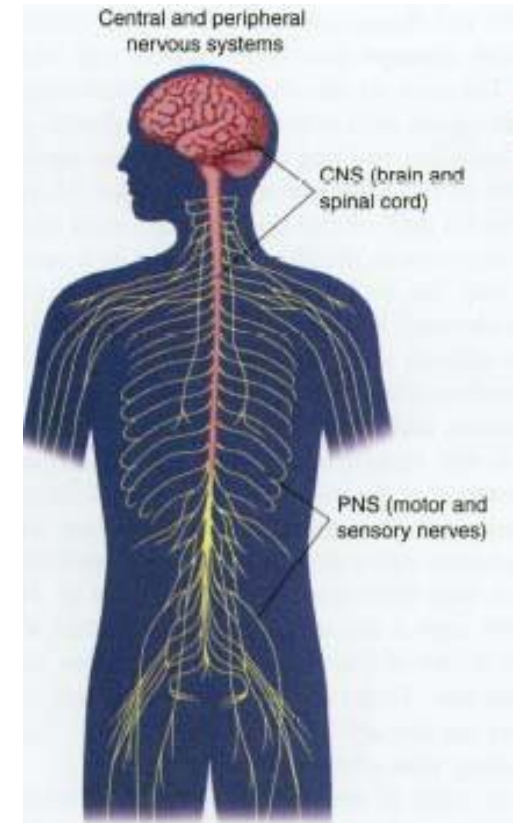
Den akuta porfyriattacken



- Porfyriprekursorer, framförallt **ALA** är neurotoxiska

Akut porfyri – den akuta neuroviscerala attacken

- **Autonom neuropati**
 - Buksmäta, illamående, kräkningar, förstoppning
 - Kardiella symtom
- **Akut perifer neuropati**
 - Muskelsvag, muskelsmärtor, sensoriska symtom
 - Respiratorisk pares pga diafragmal pares
- **CNS manifestationer**
 - Ångest, konfusion, hallucinationer, sömnstörningar
 - Akut encefalopati: HV, beteendeförändringar, kramper
- **Metabola manifestationer**
 - Hyponatremi
 - PBG och ALA



Risken att drabbas av en akut porfyriattack?

- Majoriteten av anlagsbärare är symtomfria
- Det är vanligare att kvinnor blir symtomatiska jämfört med män
- Ca 10-20% drabbas av en akut attack under sin levnad
- 4-6% av de som får en akut attack riskerar att få täta återkommande akuta attacker- **rekurrenta attacker**

Tillgänglig behandling

Humant hemin (Normosang[®], Panhematin[®])

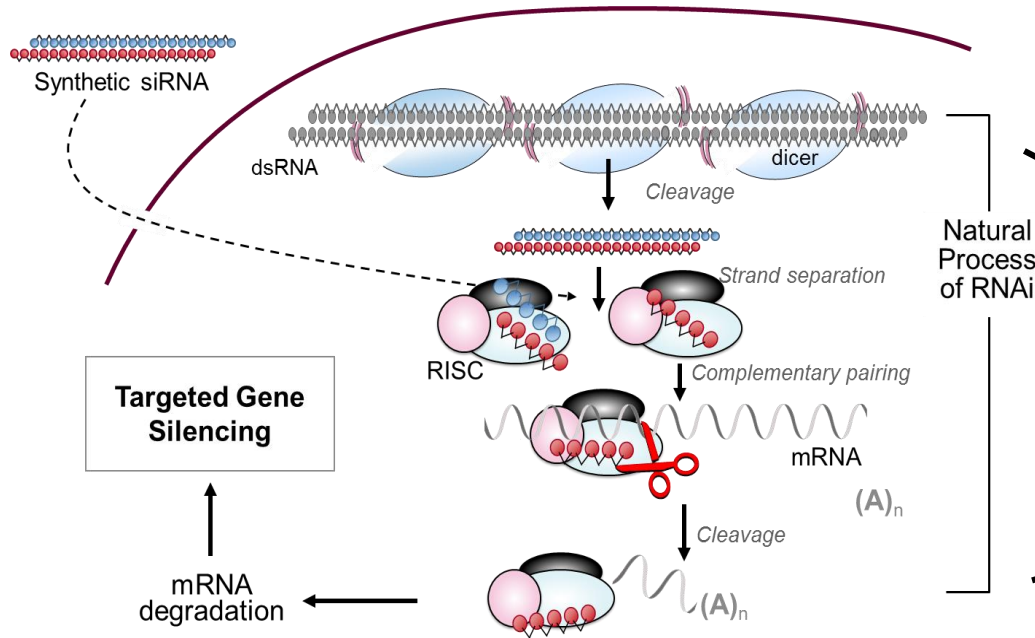
- Nedreglerar ALAS1 via feedback inhibition
- Användbart vid enstaka/sporadiska attacker

Lever transplantation

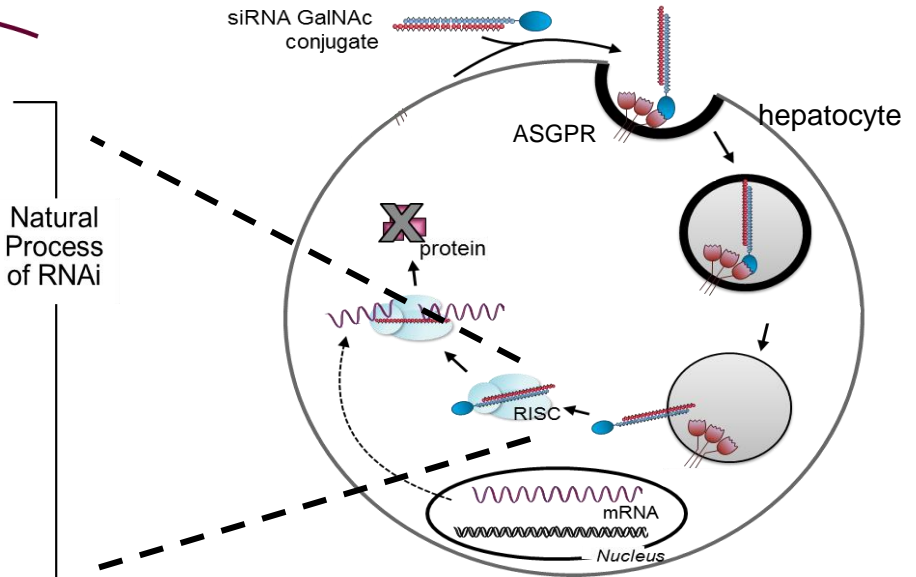
- Enda tillgängliga behandlingen vid återkommende/rekurrenta attacker

RNA Interferens (RNAi)

RNAi Mekanism



Selektivt upptag i leverncellen



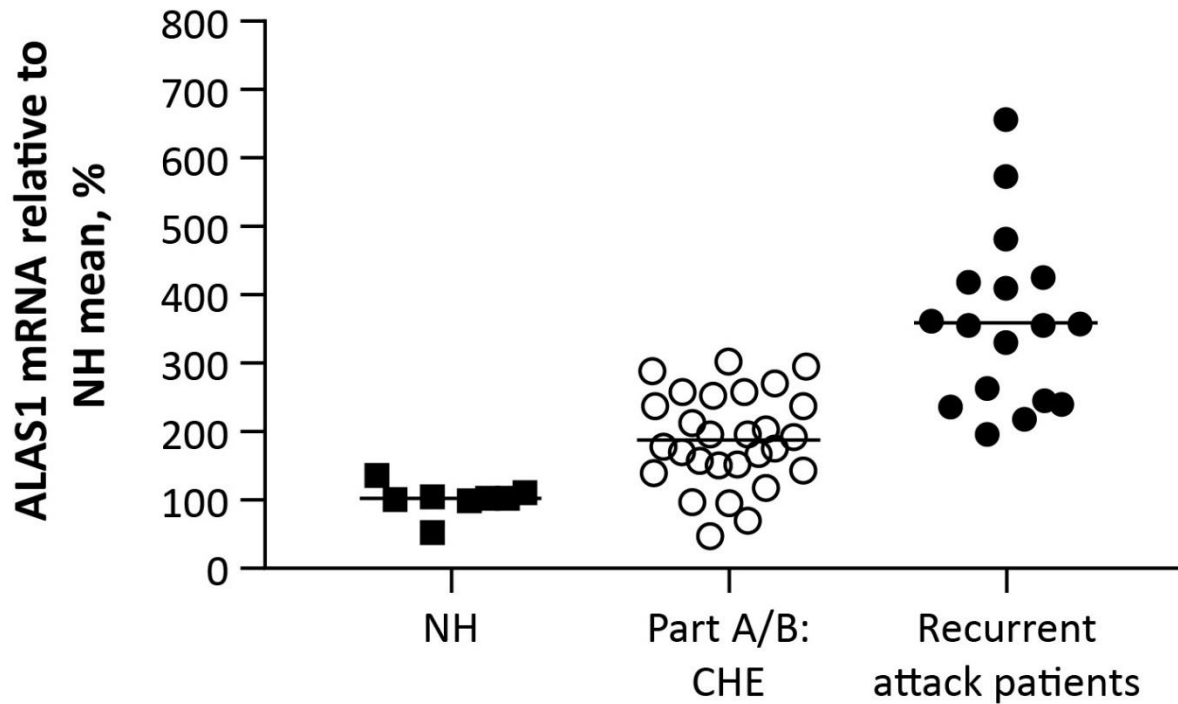
RNAi Verkningsmekanism

- Naturlig cellmekanism som reglerar genuttryck
- Medieras av small interfering RNA (siRNA)
- Kan reglera alla gener i vårt genom
- Är ej genterapi

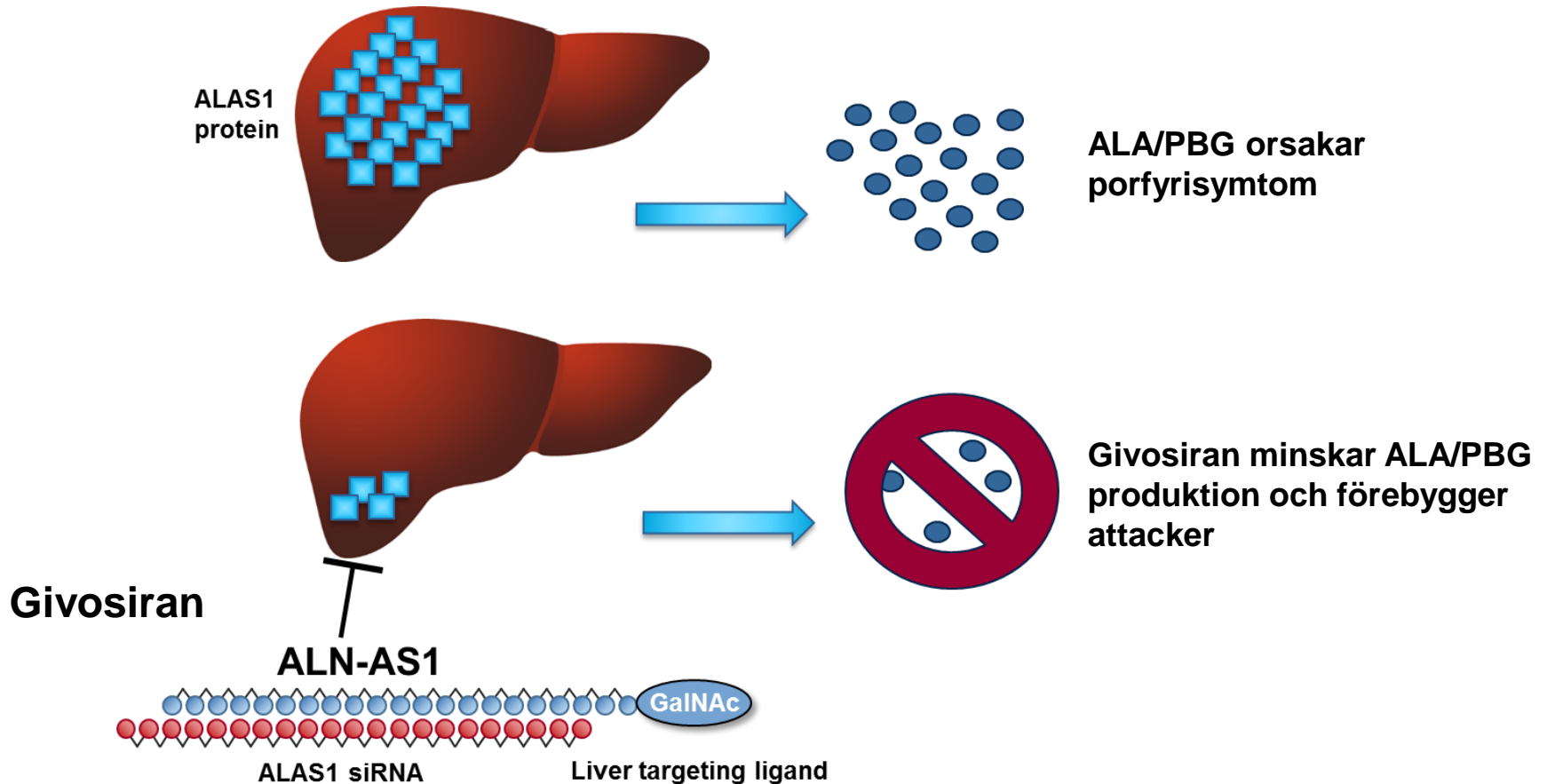
GalNAc möjliggör selektivt upptag

- N-acetyl galactosamine (GalNAc) har en hög affinitet för Asialoglykoprotein-receptorn (ASGPR) på hepatocyten
- Möjliggör subkutan administrering (SC)
- Robust system för reglering av leverproteiner

ALAS1 mRNA hos AIP patienter



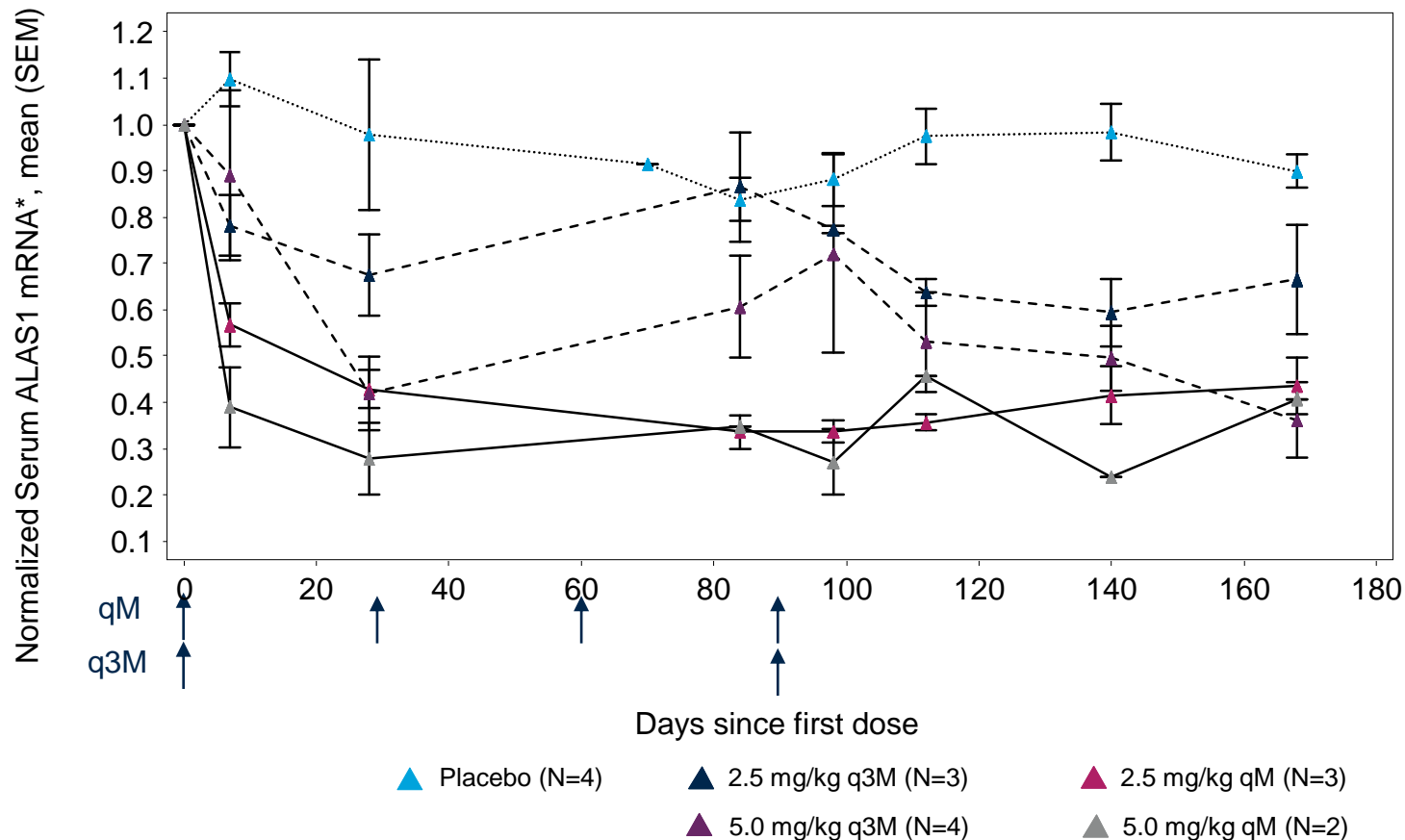
RNAi vid AHP – Givosiran



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

New England Journal of Medicine 2019;380:549-58

- **Ca 60-70% reduktion av ALAS1 mRNA nivåer vid månadsvis dosering**
- **> 80% reduktion av ALA och PBG vid månadsvis dosering**



• ALAS1; ALA synthase 1. SEM; Standard error of mean. qM; Monthly. q3M; Quarterly.
• *Determined by Circulating Extracellular RNA Detection (cERD)

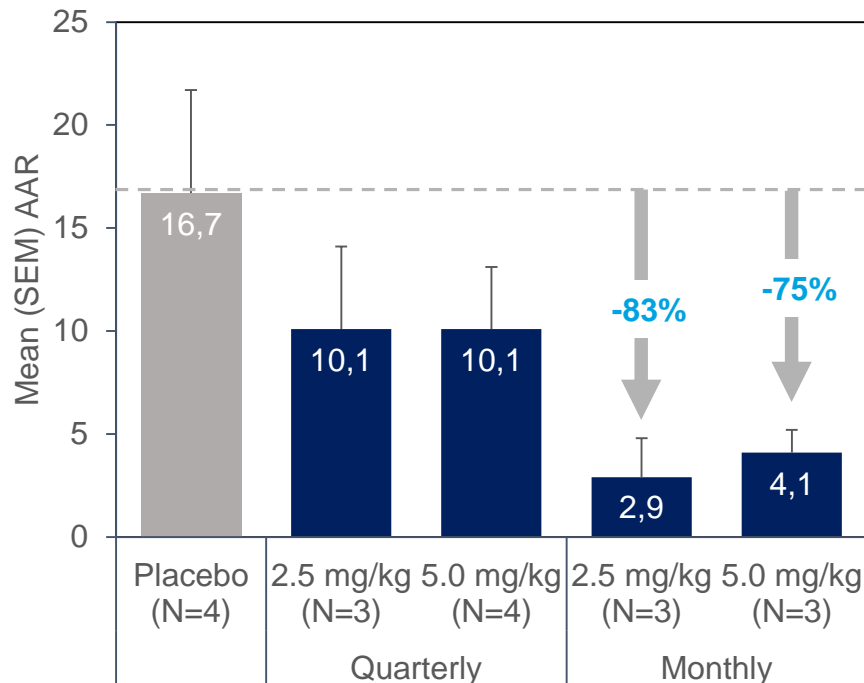
Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria

New England Journal of Medicine 2019;380:549-58

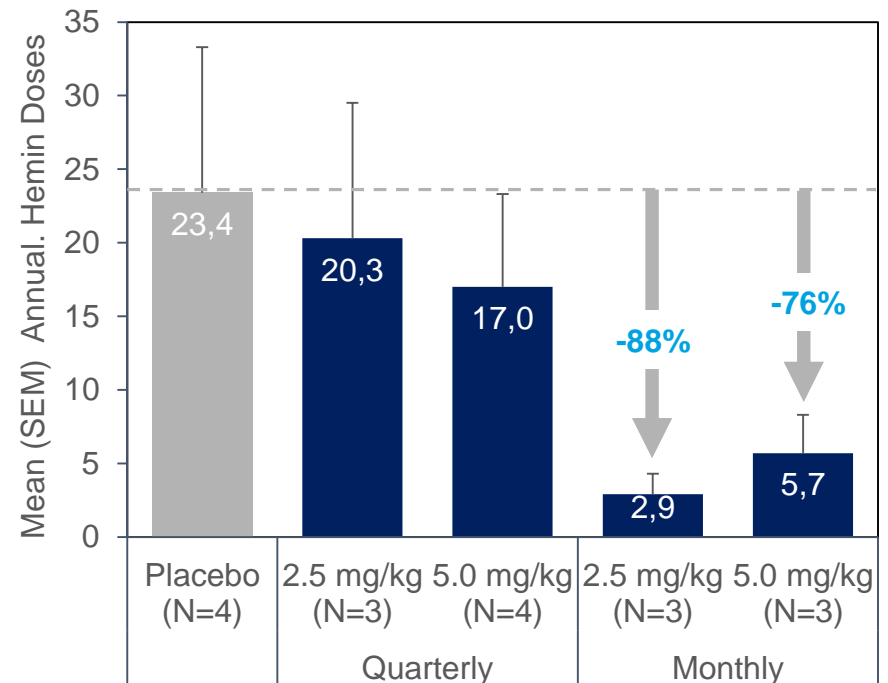
Effekt på antalet attacker och behov av humant hemin

- Antalet attacker (AAR) minskade med upp till 83% och behovet av humant hemin minskade med upp till 88 % vid månatlig dosering jämfört med placebo.

Annualized Attack Rate (AAR) †



Annualized Hemin Doses



†Attacks requiring hospitalization, urgent health care visit, or IV hemin at home

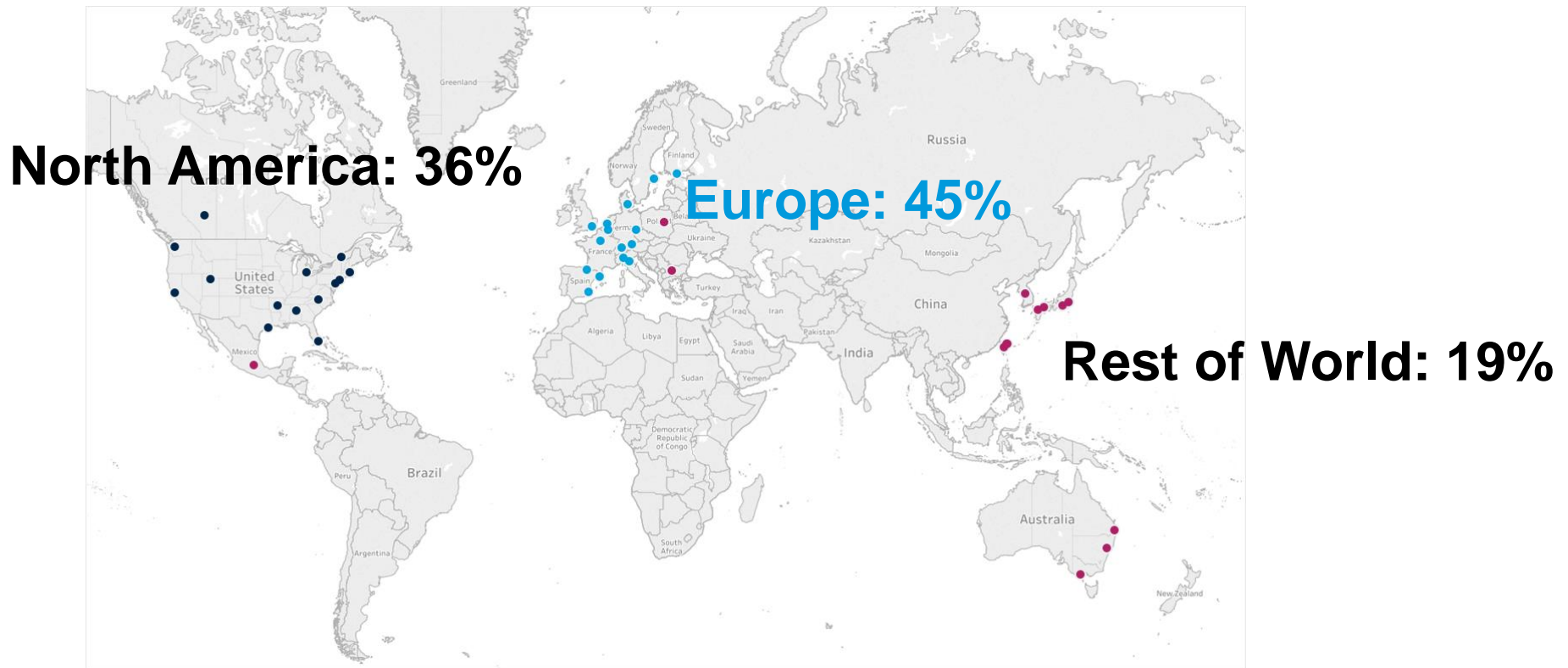


Säkerhetsprofil

- Inga läkemedelsorsakade allvarliga biverkningar
- 4 patienter fick injektionsreaktioner vilka alla var milda och övergående
- Givosiran gav en snabb och dosberoende reduktion av ALAS1 mRNA nivåer med motsvarande effekt på porfyrinprekursorerna ALA och PBG.
- Givosiran reducerade effektivt antalet akuta attacker samt minskade behovet av humant hemin (Normosang)
- Månadsvis dosering gav bäst effekt
- Meriterade för att fortsätta studera läkemedlet i en fas 3 studie

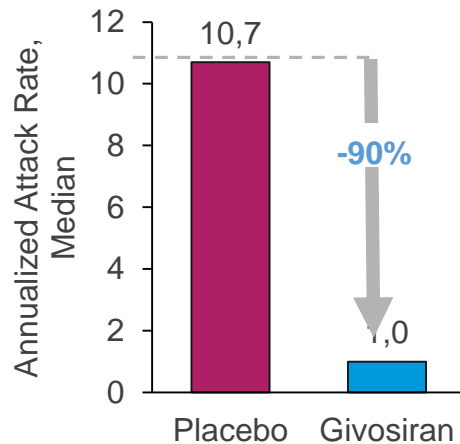
ENVISION, en Fas 3 studie av RNAi behandling (Givosiran) vid akut hepatisk porfyri

- 94 patienter från 18 länder



ENVISION, en Fas 3 studie av RNAi behandling (Givosiran) vid akut hepatisk porfyri

- Antalet attacker (AAR) minskade med **90% jämfört med placebo efter 6 månaders behandling**



Patientnyttan, 6 månaders behandling:

- Patienter behandlade med Givosiran hade en reducerad smärta och behövde mindre smärtstillande läkemedel (morfin och icke-morfin preparat) jämfört med placebo
- Patienter behandlade med Givosiran förbättrade sin livskvalitet, sin förmåga att hantera sin vardag och var nöjdare med sin behandling, jämfört med placebo
- *Manuscript for publication submitted*

Sammanfattning av säkerhetsprofil och effekt

- Fler patienter behandlade med Givosiran (14,6%) fick en mild men övergående påverkan på leverenzymmer, jämfört med placebo (2,2%)
- En patient var exkluderades ur studien pga allvarlig leverpåverkan vilken normaliserades efter studieavslut
- Fler patienter som behandlades med Givosiran (15%) fick en försämrad njurfunktion (eGFR), jämfört med placebo (4,3%). Ingen patient avbröt studien pga försämrad njurfunktion
- Givosiran gav en 90% reduktion av antalet akuta attacker (AAR) och reducerade behovet av humant hemin med 77%, jämfört med placebo

Givlaari[®] (Givosiran)

- **Maj 2015: Fas ½ studien startar på Karolinska Sjukhuset**
- **November 2019: FDA – Food and Drug Administration godkänner Givlaari för patienter med akut hepatisk porfyri november 2019**
- **Januari 2020: CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use, rekommenderar att EMA godkänner Givlaari för patienter med akut hepatisk porfyri**
- **CUP – Compassionate Use Program är godkänt av Läkemedelsverket och 4 patienter är inkluderade från Sverige**
- **Sammanlagt behandlas 11 patienter i Sverige med Givlaari**

Tack!

Investigators	Institution	Location
Eliane Sardh Pauline Harper Daphne Vassiliou	Karolinska University Hospital	Stockholm, SE
David Rees Penelope Stein	King's College Hospital	London, UK
Manisha Balwani	Mt. Sinai Icahn School of Medicine	New York, NY
Karl Anderson	University of Texas Medical Branch	Galveston, TX
Joseph Bloomer Ashwani Singal	University of Alabama, Birmingham	Birmingham, AL
Montgomery Bissell Bruce Wang	University of California, San Francisco	San Francisco, CA

Alla patienter och
Riksföreningen mot porfyriskjukdomar

