

Givosiran

Ein RNAi-Therapeutikum zur Behandlung der akuten hepatischen Porphyrie

Überblick

- Givosiran (ALN-AS1) ist ein in der Prüfphase befindliches, einmal monatlich subkutan (unter die Haut) verabreichtes RNA-Interferenz-(RNAi)*-Therapeutikum, das auf das Protein Aminolävulinsäure-Synthase 1 (ALAS1) abzielt und zur Behandlung der akuten hepatischen Porphyrie (AHP) entwickelt wurde.
- AHP bezeichnet eine Gruppe seltener, genetisch bedingter Erkrankungen mit potenziell lebensbedrohlichen Attacken**, die bei manchen Patienten mit chronischen, stark beeinträchtigenden Manifestationen einhergehen, die sich nachteilig auf die Funktionsfähigkeit im Alltag und die Lebensqualität auswirken. Häufige Symptome umfassen starke, diffuse Bauchschmerzen, Schwäche, Übelkeit und Abgeschlagenheit. AHP ist auch mit langfristigen Komplikationen und Komorbiditäten assoziiert, wie z. B. Hypertonie, chronische Nierenerkrankung oder hepatozelluläres Karzinom (Leberkrebs).¹
- AHP wird durch einen Mangel eines der am Häm-Biosynthesepfad beteiligten Enzyme verursacht, wodurch es zu einer Überproduktion von toxischen Zwischenprodukten kommt.
- Zur Verhinderung der stark beeinträchtigenden Attacken oder zur Behandlung der chronischen Manifestationen der Erkrankung stehen derzeit außerhalb der USA keine zugelassenen Behandlungen zur Verfügung.



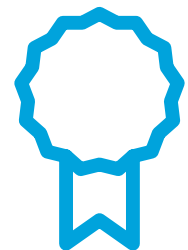
Klinische Entwicklung

- In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, globalen, multizentrischen Phase-III-Studie mit der Bezeichnung ENVISION wurde Givosiran als einmal im Monat erfolgende subkutane Injektion bei Patienten mit dokumentierter AHP-Diagnose geprüft.
- ENVISION ist die größte interventionelle Studie, die jemals zu AHP durchgeführt wurde. In der Studie wird untersucht, ob Givosiran durch die Senkung der Aminolävulinsäure-Synthase 1 (ALAS1) die Ansammlung der toxischen Zwischenprodukte und die zugrundeliegende Ursache der Krankheit – Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG) – verringern und die für AHP typischen Krankheitsmanifestationen und Attacken verhindern kann.
- Primärer Endpunkt ist die annualisierte Häufigkeit der Porphyrie-Attacken, die während des sechsmonatigen Behandlungszeitraums eine stationäre Aufnahme, eine dringende ärztliche Behandlung oder die Verabreichung von Hämin zu Hause erforderlich machen. Hämin ist ein aus roten Blutzellen gewonnener Enzyminhibitor, der den Häm-Synthesepfad in der Leber unterdrückt und die toxischen Zwischenprodukte verringert.
- Wichtige sekundäre und exploratorische Endpunkte sind die Untersuchung der Reduzierung der charakteristischen AHP-Symptome wie Schmerzen, Übelkeit und Abgeschlagenheit sowie der Auswirkungen auf die Lebensqualität.



Zulassungsstatus

- Die US-Arzneimittelbehörde (FDA) hat Givosiran für die Behandlung von Erwachsenen mit AHP zugelassen.
- Die Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hat Givosiran für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen.
- Givosiran hat vor kurzem die „Breakthrough Therapy Designation“ von der FDA sowie die „Orphan Drug Designation“ in den USA erhalten.
- Givosiran erhielt auch bereits eine beschleunigte Beurteilung und den „PRIME“- (Priority Medicines)-Status der EMA sowie die „Orphan Drug Designation“ in der EU.

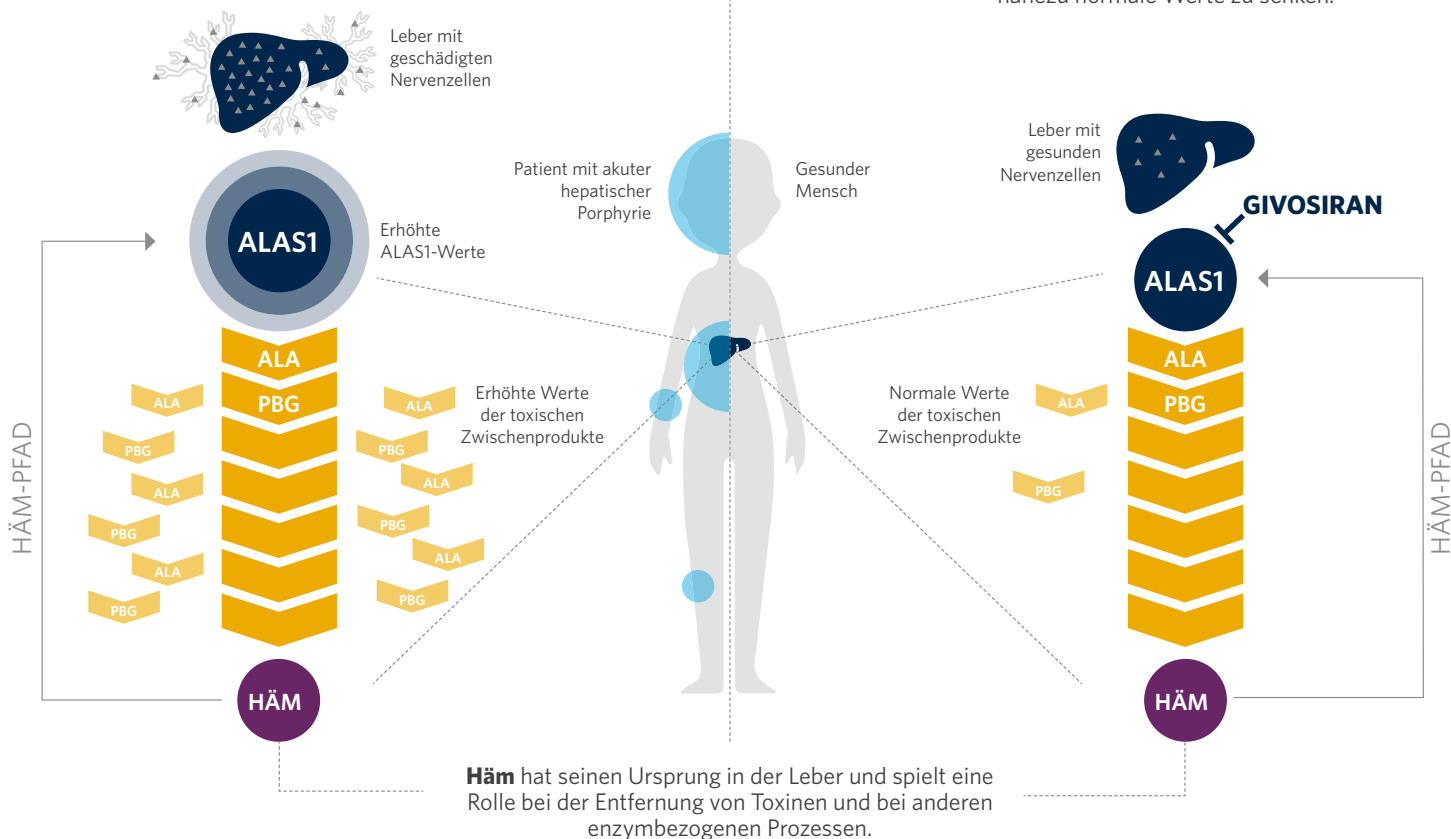


* Durch Bindung an die dem defekten Gen entsprechende Messenger-RNA und die daraus resultierende Abschaltung der Proteinproduktion dienen RNAi-Therapeutika zur Blockierung der Genexpression.
** Zusammengefasste Porphyrie-Attacken: Attacken, die eine stationäre Aufnahme, eine dringende ärztliche Behandlung oder die Verabreichung von Hämin zu Hause erfordern

Wirkmechanismus

AHP-Pfad

Bei Menschen mit AHP besteht ein Mangel an einem der am Häm-Synthesepfad in der Leber beteiligten Enzyme.



Bestimmte Auslöser (siehe unten) können zu erhöhten ALAS1-Werten führen und dadurch zur Ansammlung von neurotoxischen Zwischenprodukten – ALA und PBG – des Häm-Pfads, die sich schädigend auf Nervenzellen auswirken und die für AHP charakteristischen Attacken und Symptome verursachen können.



Bestimmte
Medikamente



Schlankheitskuren



Alkohol



Stress



Rauchen



Hormonelle
Veränderungen

¹ Pischik et al., *J Neurol* 2004;251:1538–41