



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 023-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE HEMINA HUMANA PARA EL TRATAMIENTO DE LA CRISIS AGUDA DE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista – Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de hemina humana para el tratamiento de la crisis aguda de porfiria aguda intermitente. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 023-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

AHRQ	The Agency for Healthcare Research and Quality
ALA	Ácido δ-aminolevulínico
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CE	Comité Evaluador
EA	Eventos adversos
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GPC	Guías de práctica clínica
HAS	Haute Autorite de Sante
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAI	Porfiria aguda intermitente
PBG	Porfobilinógeno
RS	Revisión sistemática

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	8
<u>A. ANTECEDENTES</u>	8
<u>B. ASPECTOS GENERALES</u>	9
<u>C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: HEMINA HUMANA</u>	10
<u>III. METODOLOGÍA</u>	12
<u>A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	12
<u>B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	12
<u>C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	12
<u>IV. RESULTADOS</u>	13
<u>A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	13
<u>B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	14
<u>i. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	14
<u>ii. ESTUDIOS PRIMARIOS</u>	16
<u>V. DISCUSIÓN</u>	21
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	24
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	26
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	27

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La porfiria aguda intermitente (PAI) es una enfermedad metabólica hereditaria causada por la deficiencia de la tercera enzima de la síntesis del grupo Hem (porfobilinógeno deaminasa) y que conlleva a la acumulación de los precursores: ácido δ -aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG). Los pacientes afectados sufren de crisis agudas (ataques) caracterizados por una combinación de dolor abdominal, alteraciones mentales leves y disfunción autonómica, que algunas veces puede complicarse con neuropatía periférica y encefalopatía severa.
- El tratamiento de los pacientes que sufren de ataques de PAI consiste en la administración de fluidos, antieméticos, analgésicos y si es necesario anticonvulsivantes. Aunque, se ha señalado como tratamiento específico a la hemina humana, su aprobación se ha basado principalmente en reportes de series de casos, sin grupo comparador y con inconsistencia en la medición de los desenlaces de eficacia.
- El objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia disponible acerca de la hemina humana en el tratamiento de las crisis agudas de PAI, en términos de disminución de secuelas neurológicas, calidad de vida y reducción de las crisis.
- El uso de hemina humana en ataques de PAI fue evaluado en un solo ensayo aleatorizado pequeño. Se compararon los datos pareados de nueve pacientes que usaron hemina humana o placebo en diferentes episodios de ataques de PAI. Aunque se observó una mayor diferencia en la disminución de ALA y PBG en orina cuando el paciente usó hemina humana, esto no se reflejó en mayor mejora del alivio del dolor, en menor requerimiento de analgésicos o en menor estancia hospitalaria, respecto al placebo.
- Este estudio fue criticado porque la administración de hemina humana no fue inmediatamente al ingreso hospitalario del paciente (se administró al tercer día de hospitalización). Por ello, se ha incluido en la evaluación de este dictamen estudios en los que se administró hemina humana al ingreso del paciente, aunque no fueron controlados. La primera serie incluyó a 51 casos de ataques agudos de PAI de los pacientes que recibieron hemina humana después de un promedio de 1.6 días de ser hospitalizados. Este reporte, concluye que el dolor y los niveles urinarios de ALA y PBG disminuyeron. Sin embargo, no se describe el método ni la escala con la que se midió el dolor, ni tampoco se ha descrito la naturaleza de los analgésicos, sus dosis y/o equivalencias, que permitan estimar el cambio producido con la intervención. Además, los niveles de precursores de porfirinas no fueron medidos de manera uniforme con la

misma escala y los autores no reportaron estos valores para un mismo punto temporal, sino el valor más bajo durante el tratamiento. Estas limitaciones metodológicas impiden la interpretación de los datos. Así, el estudio más reciente respecto a hemina humana fue una descripción de los registros, pero este estudio no fue diseñado para medir la eficacia de hemina humana.

- En 2008 la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos, envió una carta de advertencia al fabricante de Panhematin (hematina liofilizada) solicitando que retire de su material promocional información engañosa. Específicamente se resaltó que este material no contenía información respecto al riesgo del medicamento en producir insuficiencia renal reversible, lo cual se ha producido con la administración de dosis excesivas de hemina humana. Además, en esta carta se advirtió que había información engañosa respecto a la eficacia de hemina humana y que no estaba basada en evidencia o experiencia sustancial. Esta situación revela que, aunque un medicamento tiene aprobado una indicación de uso, esta no podría estar sustentada en evidencia adecuada.
- Respecto a los datos de seguridad, los escasos estudios han descrito muy escuetamente los eventos adversos observados y por un breve periodo. A pesar de ello, se han reportado EA serios de daño vascular con el uso de hemina humana, que incluyen flebitis y trombosis venosa. En un estudio, se reportaron de manera incompleta eventos adversos serios que incluyeron flebitis severa, bacteriemia severa y el otro caso no fue descrito. Además, en ninguno de estos estudios se ha reportado el daño renal reversible al que hizo referencia la carta de advertencia de la FDA. Por tanto, la información disponible del uso de hemina humana es incompleta e insuficiente respecto a eventos adversos serios, que no permite saber cuál es el perfil de seguridad de hemina humana.
- Así, el uso de hemina humana se ha basado en reportes de series de casos. La mayoría de ellos recogieron información de manera retrospectiva y sin uso estandarizado de escalas de medición del dolor, que mostraran cambios respecto al basal en el dolor y los niveles. Sin embargo, debido a la falta de un grupo de comparación, no es posible atribuir tales cambios al uso de hemina humana, cuando se sabe bien que estos pacientes recibieron tratamiento convencional, incluyendo analgésicos según necesidad individual del paciente. Además, no existe evidencia acerca de si hemina humana reduce las secuelas neurológicas asociadas con la acumulación de precursores de porfirinas, o si mejora la calidad de vida de los pacientes o reduce la mortalidad.
- Actualmente se desconoce cuál es el beneficio de agregar hemina humana al tratamiento habitual de las crisis agudas de PAI. Ya que ningún estudio ha establecido la eficacia clínica de hemina humana durante la crisis aguda de

PAI. El único cambio observado fue en la disminución del dolor, para el cual se usó analgésicos opioides según requerimiento individualizado. Además, no se observó ningún efecto en las secuelas neurológicas u otros desenlaces clínicos relevantes como la calidad de vida o mortalidad. Por otro lado, con la poca información disponible y en corto tiempo de observación, el uso de hemina se asoció con riesgo de producir eventos adversos serios vasculares. Por tanto, es poco claro el balance riesgo beneficio que pueda ofrecer este medicamento.

- Ante un desfavorable balance riesgo-beneficio, el alto costo de este medicamento no justifica su incierto beneficio potencial, por lo que su implementación no se presenta con un perfil de costo-oportunidad favorable. Así, con los datos de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que aún se encuentra en fase de reclutamiento, se podrá saber si el uso de hemina mejora los desenlaces clínicos y si existe una correlación con los cambios bioquímicos.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de hemina humana para el tratamiento de la crisis aguda de la porfiria aguda intermitente.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del uso de hemina humana para el tratamiento de la crisis aguda de porfiria aguda intermitente. Se realiza esta evaluación a solicitud formulada por el Dr. Luis Enrique Esteves Lecaros, médico especialista en medicina intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico hemina humana no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Red Prestacional Rebagliati

P	Paciente mujer de 21 años con porfiria aguda intermitente en insuficiencia respiratoria aguda en ventilación mecánica y cuadriplejía
I	Hemina
C	No hay comparador
O	Remisión parcial o total de la cuadriplejía

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Pacientes con diagnóstico de porfiria aguda intermitente durante la crisis aguda
I	Hemina humana
C	Placebo
O	Disminución de secuela neurológica Calidad de vida Reducción de crisis aguda (dolor, convulsiones, coloración de orina) Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

El término porfiria engloba a un grupo de enfermedades que son consecuencia de un desorden en la síntesis del grupo hem. Cada tipo de porfiria significa un defecto adquirido o hereditario en la vía enzimática, ocasionando la acumulación de los precursores de esa etapa de la síntesis del grupo hem. Las porfirias se agrupan en porfirias hepáticas agudas y porfirias fotocutáneas. Las porfirias hepáticas agudas se deben a la sobreproducción hepática de precursores de porfirina, y la porfiria cutánea se debe a la sobreproducción de porfirinas fotosensibles por el hígado o medula espinal.

La porfiria aguda intermitente (PAI) es el tipo más frecuente de porfirias hepáticas agudas (Whatley 2013) y se debe a la deficiencia parcial de la tercera enzima de la síntesis del hem (porfobilinógeno deaminasa o hidroximetilbilano sintetasa), que conlleva a la acumulación de los precursores: ácido δ -aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG). Es una deficiencia hereditaria autosómica dominante y aunque la prevalencia de mutaciones en poblaciones occidentales es de un portador por 2000 personas (Chen 2016), los ataques agudos ocurren solo en el 10 % de la población en riesgo (Elder 2013).

La mayoría de los ataques agudos se manifiestan como una combinación de dolor abdominal, alteraciones mentales leves y disfunción autonómica (Anderson 2001). Si el cuadro clínico avanza pueden aparecer neuropatía periférica y encefalopatía severa (Pischik 2009). El ataque se debe usualmente a la administración de medicamentos porfirinógenos cuando el paciente aun no es diagnosticado (Hift 2005). Otros desencadenantes incluyen factores exógenos como ciertos medicamentos, alcohol, infecciones, baja ingesta calórica; o factores endógenos como cambios hormonales durante la menstruación y el embarazo (Kauppinen 1992). Todos los factores precipitantes inducen la síntesis de hem, directa o indirectamente, a través de la activación de la enzima ALA sintetasa en el hígado (Fraser 2002), resultando en la acumulación de porfirinas y sus precursores en tejidos y sangre.

Meyer et al., postularon como candidato potencial causante del daño neuronal (neuropatía periférica y encefalopatía) al exceso de ALA. Existe información que apoya que la toxicidad procede directamente de ALA, y de otros mecanismos que incluyen modificaciones del sistema del ácido gamma-aminobutírico (GABA), formación de radicales libres (*free radicals*) y especies reactivas de oxígeno procedentes del ALA (Brennan 1981 y Pischik 2011).

El diagnóstico de ataque de PAI se basa en la conjunción de criterios clínicos y bioquímicos. El cuadro clínico de un ataque agudo incluye la naturaleza paroxismal de los síntomas con dolor abdominal o dolor lumbar, asociado con uno o más signos de disfunción autonómica, hiponatremia, debilidad muscular o alteración mental. El criterio bioquímico de un ataque agudo incluye la elevación de al menos cinco veces el límite superior normal de la excreción urinaria de PBG, determinado por la prueba simple de

Watson-Schwartz o la cualitativa de Hoesch (Bonkovsky 1998). Los resultados deben ser confirmados mediante medición cuantitativa del PBG en orina, debido a la posibilidad de un falso positivo en las primeras pruebas simples.

La excreción urinaria de PBG esta elevada en el 88 % de los pacientes con PAI en remisión (Kauppinen 2002). Durante un ataque agudo la excreción urinaria de PBG se incrementa al menos de dos a cuatro veces los valores encontrados en el periodo de remisión. La excreción urinaria de ALA siempre esta incrementado durante el ataque agudo, pero permanece elevado en el 61 % de los casos de PAI en remisión (Kauppinen 2002).

Durante los ataques agudos de la PAI, los pacientes deben recibir tratamiento como administración de fluidos, antieméticos, analgésicos y si es necesario anticonvulsivantes. El uso de preparados de hem, señalado como el único tratamiento específico, se ha basado en series de casos, sin grupo control y con inconsistencia en la medición de los desenlaces de eficacia.

El objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia disponible acerca de la hemina humana en el tratamiento de los ataques agudos de la PAI, en términos de disminución de secuelas neurológicas, calidad de vida y reducción de las crisis.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: HEMINA HUMANA

La hemina humana se aísla y purifica de un concentrado de glóbulos rojos humanos. El mecanismo de acción postulado es la disminución de la síntesis de precursores de porfirina vía retroalimentación negativa (Mustajoki 1993).

En Europa y Sudáfrica, la hemina está disponible comercialmente como arginato de hemina (Normosang®, Orphan Europe SARL, Puteaux, France) y en Estados Unidos como hematina liofilizada (Panhematin®, Ovation Pharmaceuticals Inc., Deerfield, IL, USA). Esta fue aprobada bajo la denominación de medicamentos en enfermedades huérfanas en 1984, pero no se ha identificado un documento que describa la evaluación acerca de su eficacia y seguridad (FDA).

El arginato de hemina y la hematina liofilizada se administran por infusión intravenosa, la dosis en general es de 3 y 4 mg/Kg/día por 3 a 4 días consecutivos, pero se puede repetir a consideración del médico tratante por persistencia de síntomas o empeoramiento de ellos.

La solución concentrada de arginato de hemina es mezclada con solución salina normal y la hematina liofilizada se reconstituye con agua estéril antes de la infusión. La

hematina liofilizada debe administrarse inmediatamente después de reconstituirse. El arginato de hemina también debe administrarse inmediato por riesgo de agregación. Considerando el precio de hemina humana de S/ 6,825 en el registro de compras de ESSALUD y siendo la dosis recomendada entre 3 y 4 mg/Kg/día, en un paciente de aproximadamente de 60 kg de peso se requeriría entre 8 y 10 ampollas (25 mg/ml) al día de tratamiento; y entre 32 y 40 ampollas para cuatro días de tratamiento, ascendiendo el costo total del tratamiento por 4 días a S/ 218,400 y S/ 273,000 para la dosis de 3 mg/kg y 4 mg/kg, respectivamente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de hemina humana para el tratamiento de la crisis aguda de de porfiria aguda intermitente. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), *National Library of Medicine* (PubMed-MEDLINE) y *Health Systems Evidence*. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la *Cochrane Group*, *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *the Agency for Health care Research and Quality* (AHRQ), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) y la *Haute Autorite de Sante* (HAS). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

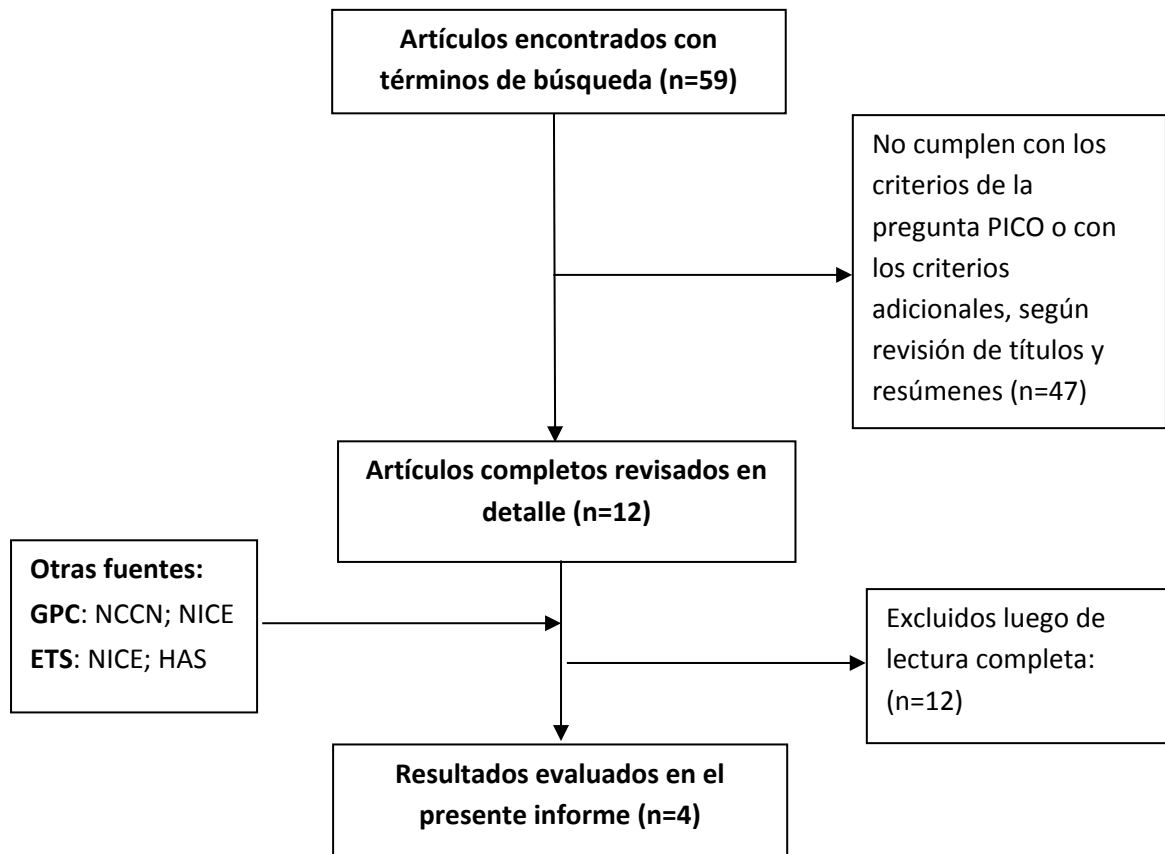
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- **Acute intermittent porphyria**: Acute Intermittent Porphyria, Intermittent Porphyria, Acute, Acute Porphyria.
- **Hemina**: Human hemin, Heme arginate, haem arginate, Normosang, Panhematin.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de hemina humana para el tratamiento de la crisis aguda de porfiria aguda intermitente.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

Documentos incluidos

- Haute Autorité de Santé (HAS) – 2014 NORMOSANG, 25 mg/ml, concentrate for solution for infusion.

Estudios primarios

Documentos incluidos

ECA

- Herrick et al., 1989 - Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria.

No controlados

- Mustajoki et al., 1993 - Early administration of Heme Arginate for acute porphyric attacks.
- Anderson et al., 2006 - Open-Label Study of Hemin for Acute Porphyria: Clinical Practice Implications.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Haute Autorité de Santé (HAS) – 2014 NORMOSANG, 25 mg/ml, concentrate for solution for infusion

Este es un documento de reevaluación de hemina humana (hematina) en el tratamiento de los ataques agudos de la porfiria hepática (incluye PAI, porfiria variegata y coproporfiria hereditaria). Una evaluación previa 1995 (HTA Francia), consideró que el efecto del tratamiento con hemina humana en el dolor abdominal parecía constante y que el inicio temprano del tratamiento parecía prevenir la ocurrencia de complicaciones neurológicas. Estas conclusiones se basaron en una serie de casos con pocos pacientes y en un solo estudio aleatorizado y controlado con placebo, pero que debido al reducido número de pacientes (n=12) no permitió formular alguna conclusión significativa.

La nueva evaluación se basó en un solo estudio abierto (AZ66) que incluyó a 10 pacientes quienes recibieron arginato de hemina 3 mg/Kg/día por 4 días. El perfil de seguridad fue evaluado a partir de la información de farmacovigilancia de Francia.

Si bien el Comité Evaluador (CE) del HAS realizó esta evaluación empleando la evidencia del estudio AZ66, este estudio sigue hasta la fecha sin estar publicado. Según el CE del HAS, el estudio AZ66 tenía el objetivo de evaluar la eficacia del arginato de hemina, en términos de reducir los síntomas, el nivel de ALA, el nivel de PBG y la duración de la hospitalización debido a su administración. Se describió a este estudio como un ensayo abierto que incluyó a 10 pacientes que recibieron arginato de

hemina 3 mg/kg/día por 4 días, para tratar ataques de porfiria hepática, el cual podía continuarse por 7 días.

Los criterios de elegibilidad incluyeron a pacientes con ataques de PAI, caracterizado por dolor abdominal severo con requerimiento de analgésicos durante siete días antes de ser incluidos al estudio y presencia de alguno de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor en las extremidades, taquicardia, hipertensión, neuropatía periférica, íleo, deshidratación, hiponatremia. Además, debía tener elevación de ALA y PBG (>40 mg/día o 40 mg/l o pruebas positivas de Watson-Schwartz o Hoesch).

Los desenlaces primarios de eficacia fueron: el cambio en los niveles urinarios de ALA y el cambio en los niveles urinarios y séricos de PBG, comparado con los valores iniciales medidos por 24 horas cada día y a los 3 días después de la última infusión, así como también cambio en el dolor abdominal y otros dolores con requerimiento de analgésicos fuertes y otros síntomas evaluados con una escala categórica¹.

Se reportó que la mediana de la puntuación del dolor disminuyó de 3 al inicio del estudio, a 0 después de 4 días de tratamiento. Otro dolor (no abdominal), también disminuyó de 2 al inicio, a 1 después de 4 días de tratamiento.

También se reportó disminución en los niveles de ALA y PBG después de 4 días de tratamiento, respecto a los valores iniciales. La excreción urinaria de ALA (mg/24 horas) disminuyó de 24.5 mg/24 horas [13.3 - 79.2] hasta 2.4 mg/24 horas [1.9 - 7.8]. La excreción urinaria de PBG (mg/24 horas) disminuyó de 74.53 mg/24 horas [11.8 - 18.7] a 10.4 mg/24 horas [1.2 - 29.7].

La CE del HAS, no reportó el número de días de hospitalización (señalada como un objetivo), ni los efectos adversos observados en el estudio AZ66. Respecto al perfil de seguridad, se menciona que desde que se autorizó el uso de NORMOSANG en 1995, se reportaron 544 EA, de los cuales 192 fueron EA serios (35 %) que incluyeron reacciones en el sitio de la inyección y daño vascular. Con respecto al daño vascular, se especificó que se había observado casos de trombosis venosa en la vena cava y tributarias principales (venas iliacas y subclavias). En total se reportaron tres muertes, pero no se consideraron relacionados con el medicamento. En este reporte no se han reportado el número total de pacientes tratados.

La conclusión de esta reevaluación fue aprobar su uso y reembolso, debido a que, aunque la evidencia era limitada, la enfermedad fue considerada de rara ocurrencia y los estudios sugerían tener un efecto en la disminución del dolor y eliminación urinaria de precursores (ALA y PBG). Respecto al perfil de seguridad, la CE del HAS opinó que era generalmente bueno, aunque existe un riesgo de ocurrencia de flebitis. Este riesgo

¹ 0=no síntomas, 1=fácilmente tolerada (leve), 2=tolerada con dificultad, 3=pobrementemente tolerada (dolorosa), 4=intolerable (horrible), 5=el peor (insoportable).

es estimado en menos del 1 % de las 1000 administraciones identificadas con NORMOSANG.

Sin embargo, se debe precisar que NORMOSANG es producido en Francia y la evidencia respecto a su eficacia es de muy baja calidad metodológica. Un solo estudio estuvo controlado con placebo (Herrick 1989), el cual fue considerado por la CE del HAS, como no interpretable por el número pequeño de pacientes incluidos (n=12). Los evaluadores del HAS consideraron que había un efecto de NORMOSANG a pesar de que éste no ha sido comparado con el tratamiento de soporte, y solo se dispone de pequeños estudios abiertos, muchos de ellos retrospectivos, sin medición homogénea del dolor, del requerimiento de analgésicos, por tanto, con esta evidencia es incierto si el tratamiento disminuye las complicaciones como las neurológicas y muerte a consecuencia de ellas.

ii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Herrick et al., 1989 - Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria

Este fue un ensayo pequeño, doble ciego que comparó arginato de hemina con placebo en 20 ataques agudos de PAI en 12 pacientes.

Los ataques se diagnosticaron en base a la elevación de la excreción urinaria de porfirinas. Durante los primeros días de hospitalización los pacientes recibieron tratamiento de soporte con analgésicos, nutrición e hidratación. Al cabo de estos dos días los pacientes fueron aleatorizados a recibir arginato de hemina (3 mg/Kg) o placebo (solución salina) por cuatro días consecutivos (días 3 al 6). Concomitantemente, los pacientes podían seguir recibiendo analgésicos, ajustando las dosis de acuerdo con los requerimientos de los pacientes.

La comparación estadística entre los grupos se realizó incluyendo solo los ataques pareados (es decir un mismo paciente recibiendo arginato de hemina o placebo por cada ataque que sufrió). Se compararon los cambios en la puntuación del dolor (medida con una escala de 0-10), y de índices bioquímicos y hematológicos en cada grupo, antes y después de cada infusión de placebo y arginato de hemina.

Se incluyeron 20 ataques en 12 pacientes (3 varones y 9 mujeres). La edad promedio fue 31 años (rango 16-44). Todos los pacientes tuvieron un ataque de PAI que requirió hospitalización. Nueve pacientes tuvieron dos ataques. El intervalo entre dos ataques en estos pacientes varió entre uno y ocho meses. De los 3 pacientes restantes con un solo ataque, dos fueron tratados con arginato de hemina y uno con placebo.

Dos pacientes recibieron una infusión adicional de arginato de hemina debido a deterioro clínico, en los días 13 y 15, respectivamente, lo cual fue en cada caso un

ataque tratado con placebo. En total nueve pacientes recibieron placebo y arginato de hemina en dos ataques distintos, de estos nueve, dos pacientes recibieron en la misma hospitalización y solo un día, con los que quedan solo siete pacientes con datos pareados (14 ataques de los 20).

Respecto a la presentación clínica, el dolor abdominal fue el síntoma más predominante en cada ataque, seguido de vómitos, taquicardia e hipertensión. Nueve ataques se manifestaron con neuropatía periférica. El requerimiento de analgésicos y las puntuaciones de dolor fueron similares entre ambos grupos antes de la aleatorización. Siete de los nueve pacientes con ataques pareados recibieron petidina y dos diamorfina. Para el análisis estadístico, se multiplicó por un factor de diez el requerimiento de diamorfina para obtener la equivalencia en petidina. La mediana de requerimiento de analgésicos en ambos grupos durante el periodo de base fue de 400 mg en ambos grupos (rango 0-2100 mg en el grupo de placebo y 0-2200 mg en el de arginato de hemina). La mediana de la puntuación de dolor diaria fue de ocho en ambos grupos. La excreción urinaria basal de ALA y PBG no difirieron entre los dos grupos. En los nueve pacientes con ataques pareados, las excreciones urinarias de ALA y PBG en el grupo placebo fueron 195 umol por 24h (rango 100 - 350) y 382 umol por 24h (rango 196 - 542), respectivamente, comparado con 172 umol por 24h (rango 102 - 470) y 332 umol por 24h (rango 137 - 722) en el de arginato de hemina.

Resultados

Dolor, requerimiento de analgésicos y estancia hospitalaria, no hubo diferencias en el requerimiento total de analgésicos, la suma total de la puntuación del dolor, la duración de la estancia hospitalaria (desde el inicio del estudio hasta el alta) entre el grupo de arginato de hemina y placebo. El requerimiento total de analgésicos durante la hospitalización (desde el día 3 hasta el alta) en los nueve pacientes con datos pareados fue de 8150 mg de petidina (rango 0 - 17,650) en el grupo placebo, comparado con 6425 mg (50 - 20,650) en el de arginato de hemina ($p=0.1$).

La mediana de la puntuación de dolor fue 59 (rango 0 - 220) en el grupo placebo y de 52 (4 - 139) en el de arginato de hemina ($p=0.25$). La mediana de la estancia hospitalaria después del inicio del estudio fue de 11 días (2 - 28) en el grupo placebo y de 8 días en el de arginato de hemina ($p=0.4$).

Excreción urinaria de ALA, la excreción de ALA en los nueve pacientes con datos pareados disminuyó en el día 8 hasta una mediana de 18 umol por 24h (rango 7 - 44) en el grupo de arginato de hemina comparado con 160 umol por 24h (47 - 228) en el de placebo ($p< 0.01$).

Excreción urinaria de PBG, la excreción disminuyó hasta un valor de 40 umol por 24h (22 - 105) en el grupo de arginato de hemina comparado con 235 umol por 24h (128 - 427) en el de placebo ($p< 0.01$).

Eventos adversos:

Neuropatía periférica: seis de nueve pacientes resolvieron su neuropatía periférica durante la hospitalización (4 de 5 en el grupo placebo y 2 de 4 en el de arginato de hemina).

Flebitis: dos pacientes en el grupo de placebo sufrieron flebitis leve, comparado con cinco pacientes en el grupo de arginato de hemina.

Cambios hematológicos: no se observaron cambios en la hemoglobina o leucocitos entre el ingreso hospitalario y el día 7 de hospitalización de ambos grupos. El nivel de plaquetas aumentó en el grupo de arginato de hemina entre el ingreso (mediana 179 x 10⁹/L, rango 99-397) y el día 7 (mediana 211 x 10⁹/L, 152-399; p<0.01), mientras no hubo diferencias en el grupo de placebo.

En este único ensayo controlado, la excreción urinaria de ALA y PBG fue significativamente superior cuando el paciente recibió arginato de hemina. Sin embargo, no se observó correlación entre los cambios bioquímicos y mejora clínica de los pacientes. No hubo cambios en la puntuación del dolor, requerimiento de analgésicos y días de hospitalización.

ESTUDIOS NO CONTROLADOS

Mustajoki et al., 1993 - Early administration of Heme Arginate for acute porphyric attacks

Este fue una serie de 51 casos de ataques de porfiria, recogidas retrospectivamente, en 24 pacientes (22 pacientes con PAI y dos con porfiria variegata).

La mayoría de los episodios se caracterizaron por dolor abdominal y vómitos, asociado a un aumento de la excreción urinaria de porfirinas, cinco veces el límite superior normal. Se observó paresia en cuatro episodios, un caso de convulsiones y otro con amaurosis.

El inicio de la administración de arginato de hemina ocurrió en un promedio de 1.6 días después de la hospitalización. Las dosis utilizadas variaron entre 3 y 4 mg/kg/día y se administró una infusión diaria por 4 días en 46 ataques (90 %) y un paciente recibió infusiones hasta por 12 días.

Resultados

El promedio de la duración del dolor abdominal o no abdominal fue de 2.5 ± 0.97 días. Durante los 43 ataques en que se usó opiáceos, ellos fueron suspendidos en un

promedio de 2.8 ± 0.72 días después de haberse iniciado la primera infusión del arginato de hemina. En 46 (90 %) de los ataques, el total de tiempo de hospitalización fue de 7 o menos días.

La excreción urinaria de porfobilinógeno disminuyó a $16.2 \% \pm 7.7 \%$ y del ácido 5-aminolevulínico a $11.6 \% \pm 5.6 \%$ de los valores antes del tratamiento. Es decir, se observó una disminución entre el 91.5 % y 76.1 % del valor inicial de porfobilinógeno; y entre el 94 % y 82.8 % de los valores iniciales de ácido 5-aminolevulínico. Se reportó un caso de tromboflebitis de intensidad moderada.

Este es un reporte descriptivo de una serie de casos, que, debido a las limitaciones en la recogida de datos, dificulta su comparación con otros estudios y por tanto es de difícil interpretación. No se describe cómo se midió el dolor, siendo ideal usar homogéneamente una escala validada, que permita cuantificar el cambio con el tratamiento. Tampoco se ha descrito la naturaleza de los analgésicos, sus dosis y o equivalencias, que permita igualmente estimar el cambio con la intervención. Respecto a los niveles de excreción urinaria de precursores, se usaron diferentes métodos de medición que resultaron en diferentes unidades y los autores no reportaron de manera uniforme el valor después del tratamiento, sino el valor más bajo durante el tratamiento. Además, este estudio carece de un grupo comparador con el cual contrastar cualquier diferencia observada y no hubo información después de salir de alta.

Anderson et al., 2006 - Open-Label Study of Hemin for Acute Porphyria: Clinical Practice Implications

Este fue igualmente una serie de casos. El estudio no fue diseñado para medir la eficacia del tratamiento. No se precisó la medición de un desenlace específico, ni criterios de exclusión, ni requerimientos de seguimiento.

Los pacientes recibieron hemina (Panhematin) de acuerdo con la prescripción específica del médico tratante, quien debía llenar un formulario con información respecto al paciente y episodio actual.

Se recogió información de 130 pacientes (108 médicos tratantes) con diagnóstico de PAI, de los cuales 90 pacientes recibieron hemina por ataques agudos y 40 como profilaxis. En total se trataron 305 casos como ataques agudos de porfiria. Los síntomas predominantes fueron el dolor abdominal (87 %), estreñimiento (24 %), estado mental alterado (30 %) y convulsiones (11 %). La determinación de ataque agudo la hizo el médico tratante y no se registraron valores de PBG o ALA. El 57 % de los casos de ataques recibió el tratamiento dentro de los tres días de iniciado los síntomas, el resto la recibió en cualquier periodo más allá de los 3 días. El tratamiento

fue juzgado como exitoso en los 266 ataques agudos (87 %) por los médicos tratantes. No todos los casos tenían confirmación biológica del diagnóstico.

Este reporte padece de limitaciones importantes que impiden realizar cualquier inferencia respecto a la eficacia de hemina en los ataques de porfiria. Tal como los mismos autores lo describieron, el estudio no fue diseñado para determinar la eficacia, no se especificó ninguna medición del efecto, no hubo un criterio uniforme de diagnóstico que incluyera la medición de los porfobilinógenos. Se incluyó este estudio para conocer los eventos adversos.

Eventos adversos

Se reportaron cuatro casos de EA serios relacionados probablemente con hemina que incluyeron, reacción en el sitio de la inyección, flebitis severa y bacteriemia moderada y el otro caso no fue descrito. No se agregó información de otro EA serio no considerado como relacionado con hemina según los autores. Tampoco se relacionó los tres fallecimientos con el uso de hemina, adjudicándolos a la enfermedad y hospitalización prolongada.

Estudios en progreso

En la página de [clinicalTrial.gov](https://clinicaltrials.gov) se encuentra registrado el estudio “Controlled Trial of Panhematin in Treatment of Acute Attacks of Porphyria”, identificación NCT02180412. Este es un ensayo fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que tendrá como objetivo evaluar la efectividad y seguridad de PanhematinTM, en el tratamiento de los ataques agudos de porfiria. Se planea administrar hemina tan pronto como aparezcan los síntomas. El desenlace primario será el dolor (medido en 4 días y usando una escala numérica) y el secundario, el cambio en los niveles de los precursores y porfirinas. Actualmente, el estudio se encuentra en fase de reclutamiento y se estima que será completado en agosto del 2020.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone la evidencia en relación a la eficacia clínica y perfil tóxico de hemina humana para el tratamiento de la crisis aguda de porfiria aguda intermitente. Así, la búsqueda de la literatura médica científica identificó una ETS (HAS 2014), un ECA (Herrick 1989), dos series de casos (Mustajoki 1993 y Anderson 2006) y un ECA en progreso.

La hemina humana se aísla y purifica de un concentrado de glóbulos rojos humanos y mediante retroalimentación negativa disminuye la síntesis de precursores de porfirina, los cuales se elevan significativamente (más de cinco veces su valor superior límite) durante un ataque agudo de PAI. Existen dos formas comerciales disponibles de hemina humana. En Europa existe como arginato de hemina (Normosang®, Orphan Europe SARL, Puteaux, France) y en los Estados Unidos como hematina liofilizada (Panhematin®, Ovation Pharmaceuticals Inc). Ambos preparados deben ser administrados inmediatamente debido a su inestabilidad o riesgo de agregación una vez preparados.

La hemina humana fue aprobada por las agencias reguladoras de medicamentos bajo la denominación de medicamentos para enfermedades huérfanas, y aunque su aprobación se remonta a más de tres décadas atrás, no se ha podido identificar una evaluación sobre su eficacia y seguridad en los sitios web correspondientes. El uso de hemina humana se ha registrado principalmente en estudios pequeños de series de casos, sin grupo control, ni métodos consistentes en la medición de desenlaces clínicos como: cambio del dolor, disminución de secuelas o disminución del número de ataques.

Se identificó una ETS realizada por la HAS de Francia. Este documento fue una reevaluación de una aprobación en 1992 del producto comercial NORMOSANG producido en Francia. La nueva reevaluación consideró solo un estudio adicional. Este fue un estudio abierto en 10 pacientes con ataques de PAI, el cual reportó que al cabo de 4 días de tratamiento con arginato de hemina los niveles de excreción urinaria de ALA y PBG disminuyeron respecto al valor inicial. Igualmente, las medianas de la puntuación del dolor respecto a los valores basales, al cabo de 4 días, fueron menores. Este estudio no había sido publicado aun cuando el CE del HAS realizó la evaluación en el 2014. No obstante, aún no se encuentra disponible y no se ha identificado ninguna publicación de este estudio.

Aunque esta reevaluación opina a favor del uso de hemina humana, se menciona que la calidad de evidencia es de baja calidad metodológica. La nueva reevaluación consideró un estudio pequeño, que al igual que los estudios previos, se trataba de un reporte de casos y sin grupo de comparación. Los estudios anteriores reportaban una disminución de los niveles de precursores de porfirinas en la orina, así como una disminución del dolor, pero la comparación era con los valores al inicio. Se debe

recordar que los pacientes, aparte de recibir hemina, también recibían tratamiento con fluidos, nutrición y analgésicos. Por tanto, sin un grupo de comparación es difícil atribuir cualquier cambio solo a un agente. El único ECA (Harrick 1989) realizado con hemina humana fue desestimado por el CE del HAS concluyendo que debido al número limitado de participantes no era posible formular ninguna conclusión.

El ECA de Harrick et al., 1989 comparó datos pareados de nueve pacientes que usaron hemina humana o placebo en diferentes episodios de ataques de PAI. En este estudio se utilizó una escala categórica para puntuar el dolor (del 0 al 5) y se midió el uso de analgésicos. Aunque se observó una mayor diferencia en la disminución de ALA y PBG en orina cuando el paciente uso hemina, esto no se reflejó en mayor mejora del alivio del dolor, en menor requerimiento de analgésicos o en menor estancia hospitalaria.

Este estudio fue criticado porque la administración de hemina humana no fue inmediatamente al ingreso hospitalario del paciente (se administró al tercer día de hospitalización). Por ello, se ha incluido en la evaluación de este dictamen estudios en los que la hemina humana se administró al ingreso del paciente, aunque no fueron controlados. La primera serie incluyó a 51 casos de ataques agudos que fueron tratados con tratamiento convencional y con administración de hemina humana después de un promedio de 1.6 días de ser hospitalizados. Este reporte concluye que el dolor y los niveles urinarios de ALA y PBG disminuyeron. Sin embargo, no se describen el método o la escala con que se midió el dolor, tampoco se ha descrito la naturaleza de los analgésicos, sus dosis y o equivalencias, que permitió igualmente estimar el cambio con la intervención. Respecto a los niveles de excreción urinaria de precursores, se usaron diferentes métodos de medición que resultaron en diferentes unidades y los autores no reportaron de manera uniforme el valor después del tratamiento, sino el valor más bajo durante el tratamiento. Debido a estas limitaciones metodológicas, los resultados descritos no pueden ser interpretados. El estudio más reciente respecto a hemina humana, fue una descripción de los registros, pero este estudio no fue diseñado para medir la eficacia de hemina humana.

En 2008 la FDA envió una carta de advertencia al fabricante de Panhematin (Ovation Pharmaceuticals, Inc) informando que el material promocional contenía información engañosa y que ellos no agregaron información respecto a riesgos importantes asociados con el uso de Panhematin. Específicamente el material promocional (carta para los profesionales de la salud) no incluyó información sobre el riesgo del medicamento en producir insuficiencia renal reversible, el cual ha ocurrido con la administración de dosis excesivas. Además, el mismo material contenía información errónea respecto a la eficacia de Panhematin, al señalar lo siguiente “*100 % positive chemical response*”. Se consideró que esta oración era errónea porque implica una significancia clínica y las referencias citadas para sustentar tal afirmación no constituían evidencia substancial o experiencia clínica importante. La FDA solicitó por tanto, a Ovation el cese inmediato de la disseminación de material promocional

inadecuado sobre Panhematin, y que proveyera una carta corregida dirigida a la misma audiencia. Esta situación revela que varios medicamentos están aprobados para alguna indicación de uso sin contar con evidencia adecuada de su eficacia; esta condición es aprovechada por los fabricantes de manera incorrecta al diseminar información engañosa de su producto.

Respecto a los datos de seguridad, los escasos estudios han descrito muy escuetamente los eventos adversos observados y por un breve periodo. A pesar de ello, se han reportado EA serios de daño vascular con el uso de hemina humana, que incluye flebitis y trombosis venosa. En un estudio, se reportaron de manera incompleta eventos adversos serios que incluyeron flebitis severa, bacteriemia severa y el otro caso no fue descrito. Los estudios de series de casos y el único ECA observaron la aparición de eventos adversos por un corto periodo de tiempo, aparte de que no se hizo una descripción adecuada de los eventos adversos serios. Teniendo en consideración la carta de advertencia de la FDA, se sabe que este medicamento puede producir daño renal reversible, pero este no ha sido descrito en ninguno de los estudios incluidos. Por tanto, la información disponible del uso de hemina humana es incompleta, además que se desconoce cuáles son los eventos adversos de hemina humana más allá de la hospitalización.

El único ECA realizado con hemina humana, fue un estudio pequeño y que no administró hemina tan pronto como el paciente fue admitido. Así, después del tratamiento agudo, no hubo diferencias en los desenlaces clínicos como la disminución del dolor o requerimientos de analgésicos. Aunque, sí se observó una mayor disminución de la excreción urinaria de ALA y PBG con hemina, esta diferencia no se reflejó en una mayor mejoría de los desenlaces clínicos.

Hasta el momento, el uso de hemina se basa en reportes de series de casos. La mayoría de ellos recogieron información de manera retrospectiva y sin uso estandarizado de escalas de medición del dolor, que mostraron cambios respecto al basal en el dolor y los niveles. Sin embargo, debido a la falta de grupo de comparación, no es posible atribuir tales cambios al uso de hemina, cuando se sabe bien que estos pacientes recibieron tratamiento convencional, incluyendo analgésicos según necesidad individual del paciente. Se ha identificado un estudio que actualmente se encuentra en fase de reclutamiento, el cual tiene como objetivo comparar la efectividad y seguridad de hematina liofilizada con placebo, en pacientes con ataques agudos de porfiria. Se planea administrar hematina liofilizada tan pronto como aparezcan los síntomas. El desenlace primario será el dolor y los secundarios serán el cambio en los niveles de los precursores y porfirinas. Con esta información se podrá determinar si existe un beneficio adicional del uso de hematina en disminuir el dolor, requerimiento de analgésicos y si estos se correlacionan con los índices bioquímicos.

VI. CONCLUSIONES

- La porfiria aguda intermitente (PAI) es una enfermedad metabólica hereditaria causada por la deficiencia de la tercera enzima de la síntesis del grupo Hem (porfobilinógeno deaminasa).
- La hemina humana fue aprobada por las agencias reguladoras de medicamentos bajo la denominación de medicamentos para enfermedades huérfanas, y aunque su aprobación se remonta a más de tres décadas atrás, no se ha podido identificar una evaluación sobre su eficacia y seguridad en los sitios web correspondientes.
- El ECA de Harrick et al., 1989 comparó datos pareados de nueve pacientes que usaron hemina humana o placebo en diferentes episodios de ataques de PAI. En este estudio se utilizó una escala categórica para puntuar el dolor (de 0 a 5) y se midió el uso de analgésicos. Aunque, se observó una mayor diferencia en la disminución de ALA y PBG en orina cuando el paciente uso hemina, esto no se reflejó en una mayor mejora del alivio del dolor, en menor requerimiento de analgésicos o en menor estancia hospitalaria.
- Respecto a los datos de seguridad, los escasos estudios han descrito muy escuetamente los eventos adversos observados y por un breve periodo. A pesar de ello, se han reportado EA serios de daño vascular con el uso de hemina humana, que incluyen flebitis y trombosis venosa. En un estudio, se reportaron de manera incompleta eventos adversos serios que incluyeron flebitis severa, bacteriemia severa y el otro caso no fue descrito. Además, en ninguno de estos estudios se ha reportado el daño renal reversible al que hizo referencia la carta de advertencia de la FDA. Por tanto, la información disponible del uso de hemina humana es incompleta e insuficiente respecto a eventos adversos serios, que no permite saber cuál es el perfil de seguridad de hemina humana.
- Hasta el momento, el uso de hemina humana se basa en reportes de series de casos. La mayoría de ellos recogieron información de manera retrospectiva y sin uso estandarizado de escalas de medición del dolor, que mostraran cambios respecto al basal en el dolor y los niveles. Además, no existe evidencia acerca de si hemina humana reduce las secuelas neurológicas asociadas con la acumulación de precursores de porfirinas, o si mejora la calidad de vida de los pacientes o reduce la mortalidad.
- Actualmente se desconoce cuál es el beneficio de agregar hemina humana al tratamiento habitual de las crisis agudas de PAI. Ya que ningún estudio ha establecido la eficacia clínica de hemina humana durante la crisis aguda de PAI. El único cambio observado fue en la disminución del dolor, para el cual se usó analgésicos opioides según requerimiento individualizado. Además, no se

observó ningún efecto en las secuelas neurológicas u otros desenlaces clínicos relevantes como la calidad de vida o mortalidad. Por otro lado, con la poca información disponible y en corto tiempo de observación, el uso de hemina se asoció con riesgo de producir eventos adversos serios vasculares. Por tanto, es poco claro el balance riesgo beneficio que pueda ofrecer este medicamento.

- Ante un desfavorable balance riesgo-beneficio, el alto costo de este medicamento no justifica su incierto beneficio potencial, por lo que su implementación no se presenta con un perfil de costo-oportunidad favorable. Así, con los datos de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que aún se encuentra en fase de reclutamiento, se podrá saber si el uso de hemina mejora los desenlaces clínicos y si existe una correlación con los cambios bioquímicos.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de hemina humana para el tratamiento de los ataques de porfiria aguda intermitente.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda reconsiderar esta evaluación cuando estén disponibles los resultados del estudio NCT02180412.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Whatley SD, Badminton MN. Acute intermittent porphyria. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. GeneReviews. Seattle: University of Washington, 2013.

Chen B, Solis-Villa C, Hakenberg J, et al. Acute intermittent porphyria: predicted pathogenicity of HMBS variants indicates extremely low penetrance of the autosomal dominant disease. *Hum Mutat* 2016; 37: 1215-22.

Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 849-57.

Anderson KE, Sassa S, Bishop DF, et al. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol 2. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:2991–3062.

Pischik E, Kauppinen R. Neurological manifestations of acute intermittent porphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2009;55(1):72–83.

Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. *Medicine*. 1992;71(1):1–13.

Brennan MJ, Cantrill RC. Delta-Aminolaevulinic acid and amino acid neurotransmitters. *Mol Cell Biochem*. 1981;38 Spec No (Pt 1):49–58.

Pischik E, Kauppinen R. Potential role of oxidative damage in neurological manifestations of acute intermittent porphyria. In: Gadoth N, Göbel HH, editors. *Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology*. Vol VIII. Totowa, NJ: Humana Press; 2011:293–311.

Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of Heme Arginate for acute porphyric attacks. *Arch Int Med*. 1993;153(17):2004–2008.

Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RL. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis*. 1998; 18(1):43–52.

Fraser DJ, Podvinec M, Kaufmann MR, Meyer UA. Drugs mediate the transcriptional activation of the 5-aminolevulinic acid synthase (ALAS1) gene via the chicken xenobiotic-sensing nuclear receptor (CXR). *J Biol Chem*. 2002;277(38):34717–34726.
Kauppinen R, von und zu Fraunberg M. Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families. *Clin Chem*. 2002;48(11):1891–1900.

Bonkovsky HL, Barnard GF. Diagnosis of porphyric syndromes: a practical approach in the era of molecular biology. *Semin Liver Dis*. 1998;18(1):57–65.

Hift RJ, Meissner PN. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: Evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):48–60.

Kenfield SA, Wei EK, Stampfer MJ, et al. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tob Control* 2008; 17:198-204.

Herrick AL, McColl KE, Moore MR, Cook A, Goldberg A. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet*. 1989;1(8650):1295–1297

Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of Heme Arginate for acute porphyric attacks. *Arch Int Med*. 1993;153(17):2004–2008.

FDA. Disponible en

https://google2.fda.gov/search?q=panhematin&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&requiredfields=-archive%3AYes&output=xml_no_dtd&getfields=*

Estudio “Controlled Trial of Panhematin in Treatment of Acute Attacks of Porphyria”, identificación NCT02180412. disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02922413?cond=Porphyria%2C+Acute+Intermittent&rank=12>

Center for Biologics Evaluation and Research. Warning Letter Issued to Clinical Investigator. 2008. Disponible en: http://www.fda.gov/foi/warning_letters/s6921c.htm

Haute Autorité de Santé (HAS) – 2014 NORMOSANG, 25 mg/ml, concentrate for solution for infusión.

Anderson et al 2006 - Open-Label Study of Hemin for Acute Porphyria: Clinical Practice Implications.