



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 24 JUIN 2020

givosiran

GIVLAARI 189 mg/1 mL, solution injectable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement pour les patients âgés de 18 ans et plus, atteints de porphyries hépatiques aiguës et ayant une maladie active (au moins 2 crises de porphyrie nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou un traitement par hémicine IV à domicile, au cours des 6 mois précédents).

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations de l'AMM, à savoir chez les patients ne répondant pas aux critères d'inclusion de l'étude ENVISION, notamment chez les patients avec des crises aiguës intermittentes (1 à 3 crises par an), ainsi que chez les patients de 12 à 18 ans.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des crises aiguës neurologiques doit être débutée le plus vite possible. Il s'agit, dans un premier temps, de rechercher et de supprimer tous les facteurs déclenchants, notamment les médicaments porphyrinogéniques, puis de mettre en place un traitement symptomatique, identique quelle que soit la porphyrie. Ce traitement vise à traiter la douleur (morphiniques), les troubles digestifs, l'hypertension et les troubles du rythme, l'anxiété, les insomnies ou encore les convulsions,

corriger une éventuelle hyponatrémie ainsi qu'un éventuel apport calorique insuffisant (hydrates de carbone). L'administration intraveineuse d'arginate d'hémine humaine (NORMOSANG), en tant que traitement étiopathogénique, constitue le traitement de choix de la crise en cas de signe de gravité (complications neurologiques, hyponatrémie ou douleur intense persistante). L'apport d'hème exogène permet en effet de réprimer l'ALAS1 et de diminuer les concentrations d'ALA et PBG ce qui entraîne une régression des symptômes en quelques jours. A noter néanmoins que l'arginate d'hémine ne permet pas de faire régresser une neuropathie existante.

La prise en charge préventive des crises repose principalement sur l'évitement des facteurs déclenchants (alcool, tabac, régimes...) ainsi que par la limitation de la prescription des médicaments autorisés car non porphyrinogéniques. Aucun traitement ne dispose d'une AMM spécifiquement dans la prévention des crises. Chez les patients ayant des crises récurrentes (≥ 4 crises par an) voire intermittentes (1 à 3 crises par an), un traitement prophylactique au long cours (1 injection par mois à 1 injection par semaine) hors-AMM par hémine humaine (NORMOSANG) est souvent envisagé en l'absence d'alternatives. Cette spécialité n'est cependant indiquée que pour la prise en charge de la crise aiguë et peut entraîner une altération du réseau veineux superficiel, des thromboses et une surcharge martiale en cas d'administration répétée. Dans les cas très sévères avec une altération majeure de la qualité de vie, notamment pour la PAI récurrente, une transplantation hépatique peut être envisagée.

Enfin, les atteintes cutanées de la PV et de la CH font également l'objet d'une photoprotection (évitement solaire, crèmes opaques, vêtements protecteurs etc.).

Place du médicament

Compte tenu :

- **de la démonstration de la supériorité de GIVLAARI (givosiran) par rapport au placebo sur le nombre de crises de porphyries aiguës sévères (nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou l'administration d'hémine IV à domicile), sur la fréquence d'administration d'hémine pour le traitement curatif des crises ainsi que sur la douleur (critères de jugement secondaires hiérarchisés) et du maintien de cette efficacité à 12 mois,**
- **de l'absence d'alternatives thérapeutiques permettant de prévenir les crises porphyriques aiguës,**
- **de la démonstration de cette efficacité uniquement chez des patients atteints de formes sévères de PHA avec des crises répétées (≥ 2 crises de porphyrie au cours des 6 mois précédents) et sévères (nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou l'administration d'hémine IV à domicile),**
- **et de l'absence de données chez les patients de 12 à 18 ans,**

la Commission considère que GIVLAARI (givosiran) est un traitement des porphyries hépatiques aiguës (PHA) uniquement pour les patients de 18 ans et plus et ayant une maladie active caractérisée par au moins 2 crises de porphyrie nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou un traitement par hémine IV à domicile, au cours des 6 mois précédents, conformément aux critères d'inclusions de l'étude ENVISION.

Cela correspond aux patients ayant des crises récurrentes (≥ 4 crises par an). Pour ces patients le traitement prophylactique au long cours des crises ne doit donc plus reposer sur l'administration répétée d'hémine.

Le médicament n'a pas de place dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM.

La Commission souligne que :

- **compte tenu de la complexité du diagnostic et de la prise en charge de ces maladies, la décision d'instauration du traitement par GIVLAARI (givosiran) devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge de la porphyrie,**
- **la mise en place d'une surveillance attentive de la fonction hépatique et rénale conformément aux recommandations du RCP (rubriques 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP) est indispensable,**
- **de façon ponctuelle l'utilisation du givosiran peut être envisagée en prophylaxie chez des patients ayant une pathologie concomitante néoplasique, infectieuse ou avec indication chirurgicale susceptible de déclencher une crise neuroviscérale pouvant avoir un impact particulièrement important en termes de morbi-mortalité ou de limitation des traitements (avis d'expert),**

- les données avec le givosiran sont très limitées voire inexistantes chez les patients atteints de PV, CH et DALAD, néanmoins ces porphyries appartenait aux critères d'inclusion de l'étude ENVISION et l'efficacité du traitement semble être extrapolable compte tenu de la physiopathologie des crises et du mécanisme d'action du givosiran,
- son efficacité sur les douleurs neuropathiques chroniques n'est pas établie,
- compte tenu du besoin médical non couvert, elle encourage le laboratoire à poursuivre le développement chez les patients atteints de porphyries hépatiques aiguës, éventuellement avec un schéma posologique allégé dans certaines situations.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle que le traitement doit être instauré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de la porphyrie.

Elle attire également l'attention sur la nécessité de réaliser des tests de la fonction hépatique avant et pendant le traitement par givosiran (permettant d'envisager une interruption ou un arrêt du traitement en cas d'élévations des transaminases cliniquement significatives) et de mettre en place une surveillance attentive de la fonction rénale chez les patients atteints d'une maladie rénale préexistante, conformément aux recommandations du RCP (rubriques 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP).

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr