



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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 hémine 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 ( $\geq 4$  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 ( $\geq 2$  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 ( $\geq 4$  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 appartenant 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).

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« GIVLAARI est indiqué dans le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. »
SMR	<p>Le SMR est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>important</b> uniquement pour les patients âgés de 18 ans et plus, atteints de porphyries hépatiques aiguës (PHA) 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.</li> <li>- <b>insuffisant</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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, faute de données.</li> </ul>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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) durant les 6 premiers mois de traitement, avec une quantité d'effet jugée importante et cliniquement pertinente (critère de jugement principal ; 3,22 vs 12,52 crises ; RR = 0,26 ; IC<sub>95%</sub> [0,16 ; 0,41] ; p &lt; 0,0001), chez des patients adultes atteints de PHA et ayant des crises aiguës récurrentes dans une étude de phase III randomisée en double-aveugle,</li> <li>- du maintien de cette efficacité à 12 mois dans les données de suivi,</li> <li>- de l'absence d'alternative thérapeutique permettant de prévenir les crises porphyriques aiguës et donc du besoin médical considéré comme non couvert dans cette situation,</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (&gt; 12 mois de traitement) et,</li> <li>- l'absence de données robustes sur la qualité de vie des patients compte tenu du caractère exploratoire des analyses,</li> </ul> <p>la commission de la Transparence considère que GIVLAARI (givosiran) apporte une amélioration du service médical rendu importante (<b>ASMR II</b>) dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints de porphyrie hépatique aiguë (PHA).</p>
ISP	GIVLAARI (givosiran) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 (principaux critères de jugement secondaires hiérarchisés) et du maintien de cette efficacité à 12 mois,</li> <li>- de l'absence d'alternatives thérapeutiques permettant de prévenir les crises porphyriques aiguës,</li> <li>- 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)</li> <li>- et de l'absence de données chez les patients de 12 à 18 ans,</li> </ul>

la Commission considère que GIVLAARI (givosiran) est un traitement des porphyries hépatiques aiguës (PHA) uniquement chez 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.

Cette population correspond aux patients ayant des crises récurrentes ( $\geq 4$  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 appartenaient 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.

#### Population cible

La population cible prévalente de GIVLAARI (givosiran) est estimée au maximum à 60 patients.

La Commission précise que compte tenu de la rareté de la maladie et du peu d'informations disponibles, cette estimation pourra être réévaluée sur la base de nouvelles données robustes françaises qui pourraient être générées.

#### Recommandations

##### ► Demandes particulières à la prise en charge

Compte tenu de la complexité du diagnostic et de la prise en charge de ces maladies, 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 figurant dans le RCP (rubriques 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP).

##### ► Demandes de données

Compte tenu du recul actuellement limité à 12 mois de traitement, la Commission souhaite être destinataire des résultats actualisés de la phase

d'extension à long terme OLE de l'étude ENVISION ainsi que des résultats de l'étude observationnelle ELEVATE (le calendrier de disponibilité des résultats doit être déterminé avec l'EMA). Sur la base de ces résultats, elle jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de la spécialité **GIVLAARI (givosiran) 189 mg/1 mL, solution injectable**, dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) obtenue le 2 mars 2020 dans le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les patients de 12 ans et plus.

Le givosiran est un acide ribonucléique interférent synthétique (ARNis) qui se lie à l'ARN messager (ARNm) de l'acide aminolévulinique synthase 1 (ALAS1) dans les hépatocytes, ce qui provoque la dégradation de l'ARNm et inhibe la synthèse de l'ALAS1 hépatique. Le déficit en ALAS1 entraîne une réduction des taux circulants des précurseurs de l'hème, l'acide delta-aminolévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG), dont l'accumulation est responsable des manifestations cliniques des PHA<sup>1</sup>.

GIVLAARI (givosiran) a obtenu le statut de médicament orphelin le 29 août 2016 dans le traitement de la PHA, statut confirmé en mars 2020 dans l'indication de l'AMM. Cette spécialité a également obtenu le statut PRIME (*PRiority MEDicines*)<sup>2</sup> lui permettant notamment de bénéficier d'une procédure d'évaluation européenne accélérée pour l'AMM<sup>3</sup>.

A noter qu'en France GIVLAARI (givosiran) est disponible à titre dérogatoire depuis juillet 2019 dans le cadre d'ATU nominatives et depuis le 16 mars 2020 dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication : « traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus après avis d'un centre de référence ».

## 02 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« Givlaari est indiqué dans le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. »

## 03 POSOLOGIE

---

**« Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de la porphyrie. »**

### Posologie

La dose recommandée de Givlaari est de 2,5 mg/kg une fois par mois, administrée par injection sous-cutanée. La posologie est calculée d'après le poids corporel réel du patient. [...]

### *Modification de la dose en cas d'effets indésirables*

Chez les patients présentant des élévations des transaminases cliniquement significatives, chez lesquels une amélioration des taux de transaminases a été observée suite à l'interruption de l'administration, le traitement pourra être repris à la dose de 1,25 mg/kg une fois par mois (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

---

<sup>1</sup> European Medicines Agency (EMA). Givlaari: EPAR – Product Information. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_fr.pdf)

<sup>2</sup> Le statut PRIME (*PRiority MEDicines*) peut être octroyé par l'EMA (*European Medicines Agency*) aux médicaments développés dans des pathologies avec un besoin médical insatisfait, susceptibles d'apporter une avancée thérapeutique majeure par rapport aux traitements existants (ou en l'absence d'alternatives), sur la base de données cliniques préliminaires. Ce statut permet aux laboratoires exploitant de bénéficier d'une aide précoce et proactive pour le développement et la génération de données robustes.

<sup>3</sup> European Medicines Agency (EMA). Givlaari: EPAR – Public Assessment report. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf)

## Populations particulières

### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de > 65 ans (voir rubrique 5.2 du RCP).

### *Insuffisants hépatiques*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine  $\leq 1 \times$  la limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST]  $> 1 \times$  LSN, ou bilirubine  $> 1 \times$  LSN à  $1,5 \times$  LSN). [...]

### *Insuffisants rénaux*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]  $\geq 15$  à  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). [...]

### *Population pédiatrique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de  $\geq 12$  à  $< 18$  ans (voir rubrique 5.2 du RCP). [...]

## Mode d'administration

Voie sous-cutanée uniquement. »

# 04 BESOIN MEDICAL

---

## Généralités<sup>4,5,6,7</sup>

Les porphyries constituent un groupe de maladies métaboliques héréditaires (acquises dans de rares cas), pour la plupart monogéniques, de transmission généralement autosomique et dominante, avec une pénétrance faible. A noter que la transmission peut être récessive dans certains cas (pénétrance complète) et qu'une hérédité liée à l'X est observée dans l'une d'entre d'elle.

Les porphyries résultent généralement d'un déficit partiel de l'une des huit enzymes impliquées dans la voie de synthèse de l'hème<sup>8</sup>, causé par la mutation du gène correspondant. Il en résulte une accumulation toxique de métabolites, les porphyrines, et/ou de leurs précurseurs, l'acide delta-aminolévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG).

En règle générale, l'accumulation des précurseurs neurotoxiques ALA et PBG provoque une symptomatologie neurologique (crises neuro-viscérales aiguës), tandis que l'excès de porphyrines, qui s'accumulent au niveau sous-cutané, entraîne une atteinte dermatologique au niveau des zones exposées au soleil (manifestations bulleuses ou photo-algiques). A noter que certaines porphyries présentent un tableau clinique mixte avec une combinaison de ces symptômes et que des symptômes hématologiques (notamment anémie) ont également été décrits.

## Classification des porphyries<sup>4,6,5</sup>

Les porphyries peuvent être classées en fonction de la carence enzymatique en cause, du tissu producteur des précurseurs (porphyries hépatiques ou porphyries érythropoïétiques) ou en fonction de la symptomatologie (porphyries chroniques ou aiguës).

---

<sup>4</sup> Peoc'h K., et al. Mise au point. Les porphyries héréditaires : anomalies du métabolisme de l'hème. La revue de médecine interne. 2016 ; 37 ; 173-185.

<sup>5</sup> Centre de Référence Maladies Rares Porphyries - Centre Français des Porphyries. Les porphyries : définitions. Disponible sur : <https://www.porphyrie.net/les-porphyries-definitions/>

<sup>6</sup> Martin-Schmitt C. Porphyrines et porphyries. EMC. Biologie clinique. 2011. 90-10-0745.

<sup>7</sup> Puy H. et al. Porphyrins. Lancet. 2010 ; 375 : 924-937.

<sup>8</sup> L'hème est une molécule plane et cyclique de protoporphyrine IX constituée d'un atome de fer. La plupart des cellules de l'organisme nécessitent de l'hème, notamment pour les réactions de respiration et d'oxydo-réduction. La plus grande partie de l'hème est synthétisée dans les cellules érythropoïétiques (80%) pour la synthèse de l'hémoglobine et dans les cellules parenchymateuses du foie (15 %) pour la synthèse des cytochromes et des hémoprotéines.

Les porphyries chroniques, qui se manifestent principalement par des symptômes cutanés, peuvent être d'origine hépatique (présence de lésions cutanées bulleuses) ou érythropoïétique (lésions photo-algiques des zones exposées). On distingue 5 types de porphyries cutanées chroniques :

- Les porphyries bulleuses d'origine hépatiques :
  - o Porphyries Cutanée Tardives (PCT), familiale (PCTf) ou sporadique (PCTs),
  - o *Porphyrie Hépato-Erythropoïétique (PHE)*<sup>9</sup>.
- Les porphyries photo-algiques d'origines érythropoïétiques :
  - o ProtoPorphyrie Erythropoïétique (PPE),
  - o ProtoPorphyrie Liée à l'X (PPLX),
  - o Maladie de Günther ou Porphyrie Erythropoïétique Congénitale (PEC) (très rare)

Les porphyries aiguës, à manifestation principalement neurologique, sont toutes d'origine hépatique (d'où leur nom de porphyries hépatiques aiguës = PHA). On distingue 4 types de PHA :

- Porphyrie Aiguë Intermittente (PAI)
- Coproporphyrine Héritaire (CH),
- Porphyrie Variegata (PV),
- Porphyrie de Doss ou déficit en acide delta-aminolévulinique déshydratase (DALAD).

#### Etiologie et épidémiologie des PHA<sup>10,11,12,13,14</sup>

Les déficits enzymatiques des PAI, PV, CH et DALAD impliquent respectivement la porphobilinogène désaminase (PBGD), la protoporphyrinogène oxydase (PPOX), la coproporphyrinogène oxydase (CPOX) et l'ALA déshydratase (ALAD).

La pénétrance des mutations des gènes responsables des PHA est extrêmement faible. En Europe, la prévalence des porphyries hépatiques aiguës (symptomatiques) se situe entre 1/75 000 à 1/100 000 personnes. Les données épidémiologiques les plus récentes font état d'une prévalence en Europe et en France de 0,55 et 0,54/100 000 personnes respectivement pour la PAI, de 0,32 et 0,48/100 000 pour la PV, de 0,1 et 0,04 pour la CH et < 0,1 pour 100 000 pour la DALAD (aucun cas n'a encore été rapporté en France). Les patients sont principalement des femmes (80 % des cas), âgées pour la plupart de 20 à 45 ans.

#### Tableau clinique et pronostic des PHA<sup>4,10,15,16</sup>

Les PHA sont des pathologies à manifestations neurologiques variées mais qui ont toutes en commun le risque de crise aiguë. Elles touchent quasi exclusivement les individus adultes. Les cas de PHA sont exceptionnels avant l'adolescence et très rares avant 20 ans.

La symptomatologie de la crise aiguë peut être expliquée par la neurotoxicité de l'ALA hyperproduite par le foie ainsi que par le déficit en hème dans le tissu nerveux. Les crises sont souvent déclenchées par des facteurs endogènes (variations hormonales liées au cycle menstruel) et/ou exogènes (jeune prolongé, tabagisme, infection, exposition à des médicaments porphyrinogéniques notamment des inducteurs du CYP450 etc.). La symptomatologie se caractérise par une triade neurologique avec des symptômes neuro-végétatifs (syndrome douloureux abdominal et lombaire intense et diffus dans 90 % des cas accompagné de nausées, vomissement, tachycardie, HTA, constipation, hypersudation) ainsi que des symptômes

<sup>9</sup> La PHE est une forme très rare de porphyrie qui résulte du même déficit enzymatique que la PCT mais qui ressemble cliniquement à la PEC avec des lésions précoces débutant dans l'enfance.

<sup>10</sup> Orphanet. Porphyrie hépatique aiguë. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=95157](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=95157)

<sup>11</sup> Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares. Données bibliographiques. Janvier 2020. Disponible sur : [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_prevalence\\_decroissante\\_ou\\_cas.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf)

<sup>12</sup> Orphanet. Coproporphyrine héréditaire. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=79273&Lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=79273&Lng=FR)

<sup>13</sup> Orphanet. Porphyrie par déficit en ALA déshydratase. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=100924](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=100924)

<sup>14</sup> Elder G et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. J Inher Metab Dis. 2013 Sep;36(5):849-57.

<sup>15</sup> Poec'h K. et al. Porphyries hépatiques. EMC – Hépatologie. 2018 ;13(3) ;1-10.

<sup>16</sup> Orphanet urgences. « Bonnes pratiques en cas d'urgences ». Porphyrie hépatique aiguë. 2016. Disponible sur : [http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/PorphyrieHepatiqueAigue\\_FR\\_fr\\_EMG\\_ORPHA95157.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/PorphyrieHepatiqueAigue_FR_fr_EMG_ORPHA95157.pdf)

neurologiques centraux (trouble de la conscience, convulsions, troubles psychiatriques) et périphériques (déficit moteur, paresthésies, douleurs) inconstants. La crise aiguë de porphyrie est une situation d'urgence grave qui peut parfois être irréversible et mortelle. En effet, si la crise se prolonge elle peut mener à une perte de poids importante, des complications neurologiques à type de crise adrénurgique sévère ou de neuropathie motrice pouvant évoluer vers une paralysie bulbaire ou respiratoire. Bien que la majorité des patients ont une ou quelques crises suivies d'une rémission, dans moins de 10 % des cas celles-ci sont récidivantes et invalidantes, avec une altération majeure de la qualité de vie pouvant conduire à une éventuelle indication de transplantation hépatique.

A noter que des douleurs chroniques (abdominales et/ou lombaires) sont inconstamment présentes entre les crises. Elles résulteraient de lésions démyélinisantes axonales des nerfs moteurs et sensitif faisant suite à des crises aiguës récurrentes et particulièrement intenses.

Enfin, chez 60 à 70 % des patients atteints de PV et chez moins de 15 % des patients atteints de CH, la symptomatologie est mixte avec atteinte cutanée bulleuse.

#### Prise en charge diagnostique des PHA<sup>10</sup>

Le diagnostic repose en premier lieu sur la mise en évidence de concentrations urinaires élevées en ALA et, surtout, en PBG (une élévation > 20 N de PBG est pathognomonique de la crise aiguë). Le dosage de l'ALA, du PBG et des porphyrines peut également être réalisé dans les selles ou le plasma pour orienter le diagnostic vers une des quatre PHA. Celui-ci sera confirmé par les dosages enzymatiques, puis par la caractérisation des mutations sur l'ADN correspondant.

#### Prise en charge thérapeutique des PHA<sup>15,16,17</sup>

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 une limitation de la prescription aux médicaments autorisés car non porphyrinogéniques. Aucun traitement ne dispose d'une AMM spécifiquement dans la prévention des crises. Chez les patients ayant des crises intermittentes (1 à 3 crises par an) ou récurrentes ( $\geq 4$  crises par an), un traitement 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.).

#### Besoin médical

**Compte tenu de la gravité des PHA récurrentes et de leur impact sur la qualité de vie des patients, de la pauvreté de l'arsenal thérapeutique, notamment pour prévenir la survenue des crises aiguës neurologiques, et donc du besoin médical considéré comme non couvert dans**

---

<sup>17</sup> Centre de Référence Maladies Rares Porphyries - Centre Français des Porphyries. Traitements. Disponible sur : <https://www.porphyrerie.net/traitements/>

**cette situation, il existe un besoin important à disposer de traitements préventifs efficaces et bien tolérés permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.**

## **05** COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de GIVLAARI (givosiran) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse, utilisés dans le traitement des patients de plus de 12 ans atteints de porphyries hépatiques aiguës. Compte tenu de la visée du traitement par GIVLAARI (givosiran), il s'agit plus précisément des thérapeutiques utilisées en tant que traitement de fond ou prophylactiques des PHA, ce qui exclut les traitements symptomatiques ou curatifs des crises aiguës.

### **05.1** Médicaments

Il n'existe pas de recommandations internationales ou de consensus d'experts publiés concernant la prise en charge thérapeutique des patients atteints de porphyrie.

A l'heure actuelle, le seul médicament disposant d'une AMM dans la prise en charge des PHA est l'arginate d'hémine humaine (NORMOSANG), indiqué spécifiquement en tant que traitement étiologique des crises aiguës graves porphyriques<sup>18</sup>.

Aucun médicament ne dispose d'une AMM en Europe dans la prévention des crises aiguës porphyriques<sup>19</sup>. En France, la spécialité NORMOSANG (arginate d'hémine humaine) est utilisée hors-AMM en tant que traitement prophylactique des crises aiguës chez les patients sévères, notamment chez ceux présentant des crises aiguës récurrentes (> 4 crises par an). Néanmoins, en l'absence de données robustes quant à son efficacité en tant que traitement préventif et compte tenu des risques liés à son utilisation répétée (altération du réseau veineux superficiel, surcharge en fer), cette spécialité ne constitue pas un comparateur cliniquement pertinent de GIVLAARI (givosiran).

### **05.2** Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge non médicamenteuse des PHA repose également sur des mesures préventives, en particulier l'éviction des facteurs déclenchants des crises aiguës neurologiques, notamment les médicaments porphyrinogéniques et sur une photoprotection (éviction solaire, crèmes opaques, vêtements protecteurs etc.) dans le cas d'atteintes cutanée liées à la PV et la CH.

A noter que le recours à la transplantation hépatique peut également être envisagé dans les cas très sévères de PAI récurrentes avec une altération majeure de la qualité de vie.

#### **► Conclusion**

**Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de GIVLAARI (givosiran) à l'exception des mesures préventives non médicamenteuses citées ci-dessus**

---

<sup>18</sup> HAS. Avis CT du 23 juillet 2014 pour NORMOSANG. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-08/normosang\\_reevaluation\\_avis\\_2\\_ct\\_13572.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-08/normosang_reevaluation_avis_2_ct_13572.pdf)

<sup>19</sup> Au Etats Unis, une spécialité à base d'hémine (PANHEMATIN) dispose d'une autorisation dans le traitement préventif des crises aiguës récurrentes de porphyries associées au cycle menstruel chez les patientes atteintes de PAI.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Indication	Oui / Non / En cours	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Identique à celle évaluée	En cours	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui		En cours	
Pays-Bas	Oui		En cours	
Belgique	Oui		En cours	
Espagne	Oui		En cours	
Italie	Oui		En cours	
Etats-Unis	Oui	Treatment of adult patients with acute hepatic porphyria.	Oui	

Informations communiquées par le laboratoire

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données disponibles reposent principalement sur les résultats de l'étude pivot ENVISION (ALN-AS1-003), une étude de phase III, randomisée en double aveugle qui a comparé GIVLAARI (givosiran) au placebo chez des patients adultes atteints de porphyrie hépatique aiguë (PHA).

A l'appui de sa demande, le laboratoire a également déposé les résultats d'une étude de phase I/II d'extension en ouvert (étude ALN-AS1-002) qui avait pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme de plusieurs doses de givosiran chez 16 patients ayant préalablement reçu le givosiran ou un placebo dans l'étude de phase I ALN-AS1-001 partie C (patients atteints de PHA). En raison de l'objectif principal de cette étude et des limites relevées, seuls les résultats de tolérance seront détaillés (cf. paragraphe 07.3 du présent avis).

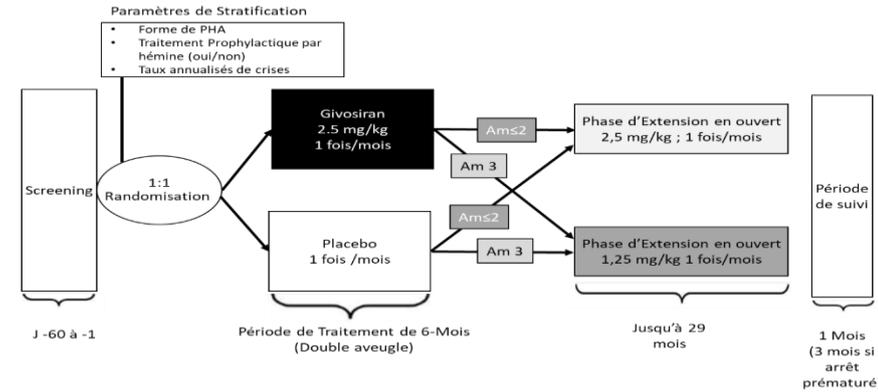
### 07.1 Efficacité clinique

#### 7.1.1 Etude ENVISION

##### 7.1.1.1 Méthode

Références	Etude ENVISION (ALN-AS1 003) <sup>20</sup>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03338816
<b>Type d'étude</b>	Etude clinique de phase III, multicentrique, internationale. prospective, de supériorité, randomisée, contrôlée versus placebo, menée en double aveugle et en deux groupes parallèles, suivie d'une phase d'extension en ouvert
<b>Objectifs principaux de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité du givosiran par rapport au placebo, chez des patients adultes et des adolescents ≥ 12 ans atteints de porphyrie hépatique aiguë (PHA), en termes de crise aiguë de porphyries nécessitant une hospitalisation, une consultation en urgence ou l'administration d'hémine IV à domicile pour les patients atteints de porphyrie aiguë intermittente - PAI)
<b>Dates et durée de l'étude</b>	<u>Début de l'étude</u> (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 07/12/2017 <u>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale</u> : 31/01/2019 (6 mois après le début de la phase d'extension en ouvert)

<sup>20</sup> Etude non publiée à la date de l'évaluation.

<b>Cadre de l'étude</b>	L'étude a été conduite dans 36 centres répartis dans 18 pays (dont 1 centre en France ayant inclus 7 patients)
<b>Schéma de l'étude</b>	 <p style="text-align: center;">* PHA : porphyrie hépatique aiguë ; Am : amendement</p> <p>Les patients qui remplissaient les critères d'inclusion ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir le givosiran (2,5 mg/kg SC 1 fois par mois) ou le placebo, pendant 6 mois en double aveugle. A la fin de la période de traitement de 6 mois en double aveugle, les patients éligibles pouvaient poursuivre le traitement par givosiran dans une phase d'extension en ouvert jusqu'à 29 mois de traitement. A noter que le double aveugle a été maintenu jusqu'au mois 12 (soit 6 mois après le début de la phase d'extension en ouvert correspondant à l'analyse intermédiaire).</p> <p>Des visites de suivi ont été prévues à J15 puis tous les mois jusqu'au 36<sup>ème</sup> mois. Les patients et les aidants ont également reçu un carnet électronique (eDiary) pour consigner quotidiennement (jusqu'au 12<sup>ème</sup> mois) la sévérité de la douleur, des nausées et de la fatigue ainsi que l'utilisation d'antalgiques. Ils devaient également signaler, toutes les crises potentielles de porphyrie afin que celles-ci soient confirmées par l'investigateur.</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients ≥ 12 ans</li> <li>- diagnostic documenté de porphyrie aiguë intermittente (PAI), de coproporphyrine héréditaire (CH), de porphyrie variegata (PV) ou de déficit héréditaire en acide delta aminolévulinique-déhydrase (DALAD) avec les caractéristiques cliniques de la maladie, au moins 1 taux urinaire ou plasmatique de PBG ou d'ALA ≥ 4LSN au cours de l'année précédente ou pendant le screening et l'un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Preuve génétique documentée d'une mutation dans un gène apparenté à la porphyrie : <ul style="list-style-type: none"> <li>o PAI : mutations dans le gène HMBS (également appelé gène PBGD)</li> <li>o CH : mutation du gène CPOX</li> <li>o PV : mutation du gène PPOX</li> <li>o ADP : mutation homozygotes ou hétérozygotes composites du gène ALAD</li> </ul> </li> <li>- Ou, si les résultats génétiques n'ont pas permis d'identifier une des mutations ci-dessus : présence à la fois des caractéristiques cliniques et des critères biochimiques diagnostiques compatibles avec les critères de la PHA,</li> </ul> </li> <li>- maladie active, avec 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 précédant le screening,</li> <li>- acceptant d'arrêter et/ou de ne pas initier un traitement prophylactique par hémine au moment du screening et pendant toute la durée de l'étude.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ALAT &gt; 2 LSN,</li> <li>- Bilirubine totale &gt; 1,5 LSN,</li> <li>- International normalized ratio (INR) &gt;1,5 (pour les patients sous anticoagulant [p. ex. warfarine]) INR &gt; 3,5)</li> <li>- Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) &lt;30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (selon la formule MDRD)</li> <li>- Sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou ayant une greffe hépatique prévue pendant la période de traitement en double aveugle,</li> <li>- antécédents d'allergies médicamenteuses multiples ou de réactions allergiques à un oligonucléotide ou à la N-acétyl galactosamine (GalNAc),</li> <li>- antécédents d'intolérance aux injections par voie sous-cutanée (SC),</li> <li>- participant à un essai clinique ou ayant participé dans les 30 jours précédents ou dans un délai inférieur à 5 demi-vies du traitement en développement,</li> <li>- antécédents de pancréatite récurrente ou de pancréatite aiguë avec activité de la maladie dans les 12 mois avant le screening,</li> </ul>
<b>Méthode de randomisation</b>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir le givosiran ou le placebo.</p> <p>La randomisation était centralisée et stratifiée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le type de PHA (PAI [avec preuve de mutation du gène HMBS] versus non-PAI [CH, PV, DALAD ou toute autre porphyrie sans mutation identifiée])</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chez les patients ayant une PAI : <ul style="list-style-type: none"> <li>o un traitement prophylactique par hémine (<i>oui versus non</i>)</li> <li>o le taux annualisé de crise au cours des 12 derniers mois avant la randomisation : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ si traitement prophylactique par hémine (&lt; 7 crises versus ≥ 7 crises)</li> <li>▪ si pas de traitement prophylactique par hémine (&lt; 12 crises versus ≥ 12 crises)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>Traitement étudié</b>	<p><b>Groupe givosiran :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SC 2,5 mg/kg 1x/mois, pendant 6 mois</li> </ul> <p><b>Groupe placebo :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo SC 1x/mois, pendant 6 mois</li> </ul> <p>Pendant la période de 6 mois de traitement en double aveugle, le traitement par givosiran (et placebo) était administré par voie sous-cutanée à la dose mensuelle de 2,5 mg/kg. Aucune modification de dose n'était autorisée pendant la période de traitement en double aveugle de 6 mois sauf en cas d'augmentation des ALAT &gt; 3 LSN (diminution à 1,25 mg/kg).</p> <p>A l'issue des 6 premiers mois, les patients entraient dans la phase d'extension en ouvert et recevaient le givosiran à la dose de 2,5 mg/kg 1 fois par mois s'ils avaient débuté la phase d'entretien avant l'amendement au protocole n°3 ou à une dose de 1,25 mg/kg 1 fois par mois pour les patients intégrant la phase d'extension après l'amendement n°3 (dans le but de générer des données de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et d'efficacité à cette dose). Durant la phase d'extension, les patients traités par givosiran 2,5 mg/kg pouvait également avoir une diminution de dose à 1,25 mg/kg en cas d'élévation des ALAT &gt; 3 LSN. Les patients traités par givosiran 1,25 mg/kg pouvaient avoir une augmentation de dose à 2,5 mg/kg à partir du 13<sup>ème</sup> mois en cas de contrôle inadéquat de la maladie, si le givosiran était bien toléré et si les critères liés à l'ALA étaient remplis (pas d'augmentation &gt; 3 LSN).</p> <p><i>Le traitement pouvait être interrompu par l'investigateur en cas de déviation majeure au protocole ou d'événement indésirable grave considéré comme lié au traitement. Le traitement devait être définitivement arrêté en cas d'élévation des transaminases &gt; 8xLSN ou en cas de pancréatite sans cause connue ou en cas d'élévation de l'amylase et de la lipase &gt; 3xLSN pour une durée &gt; 2 mois consécutifs sans période de récupération (niveau &lt; 3x LSN)</i></p>
<b>Traitements concomitants</b>	<p><b>L'utilisation d'hémine était autorisée pour le traitement des crises aiguës de porphyrie. Cependant l'utilisation d'hémine en prophylaxie n'était pas autorisée pour ne pas interférer avec l'effet du givosiran.</b></p> <p>L'utilisation d'analogues de la GnRH pour la prévention des crises était autorisée pendant le traitement si ceux-ci étaient pris avant l'inclusion dans l'étude.</p> <p>La consommation d'antalgiques (notamment opioïdes) ainsi que les AINS était également autorisée pour le traitement symptomatique de la douleur associés aux crises aiguës ainsi qu'en traitement chronique entre les crises.</p>
<b>Critères de jugement principal composite</b>	<p><u>Taux annualisé de crises de porphyrie sévères chez les patients atteints de PAI</u>, défini comme le nombre de crises nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou l'administration d'hémine IV à domicile, rapportées par le patient, le médecin traitant ou l'investigateur, au cours de la période de 6 mois en double aveugle et annualisé.</p>
<b>Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité</b>	<p><u>Critères de jugements secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux urinaires d'ALA à 3 mois chez les patients atteints de PAI ;</li> <li>- Taux urinaires d'ALA à 6 mois chez les patients atteints de PAI ;</li> <li>- Taux urinaires de PBG à 6 mois chez les patients atteints de PAI ;</li> <li>- Taux annualisé de jours d'administration d'hémine chez les patients atteints de PAI au cours de la période de 6 mois de traitement en double aveugle ;</li> <li>- Taux annualisé des crises de porphyrie sévères (nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou l'administration d'hémine IV à domicile) chez les patients atteints de PHA au cours de la période de 6 mois de traitement en double aveugle ;</li> <li>- Variation du score hebdomadaire moyen des pires scores de douleurs quotidiens mesurés grâce au questionnaire BPI-SF (Brief Pain Inventory-short form)<sup>21</sup> chez les patients atteints de PAI au cours de la période de 6 mois traitement en double aveugle ;</li> <li>- Variation du score hebdomadaire moyen des pires scores de fatigue quotidiens mesurés grâce au questionnaire BFI-SF (Brief Fatigue Inventory-Short Form)<sup>22</sup> chez les patients atteints de PAI au cours de la période de 6 mois de traitement en double aveugle ;</li> </ul>

<sup>21</sup> Le questionnaire Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) est une échelle générique de 15 items permettant l'évaluation de la douleur selon 2 dimensions principales : l'intensité de la douleur (4 items) et l'impact sur les activités de la vie quotidienne (7 items). L'échelle permet de calculer un score de 0 (pas de douleur) à 10 (pire douleur que l'on puisse imaginer). [Daut RL. et al. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. Pain. 1983 ; 17(2) : 197-210]

<sup>22</sup> Le questionnaire Brief Fatigue Inventory – Short Form (BFI-SF) permet d'évaluer la sévérité de la fatigue et son impact sur les activités quotidiennes des patients atteints de cancer, sous traitement anticancéreux, sur les 24 heures précédentes. Le questionnaire comprend 9 items permettant de calculer un score moyen de fatigue global sur une échelle

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation du score hebdomadaire moyen des pires scores de nausées quotidiens mesurés à l'aide d'une échelle numérique de nausées chez les patients atteints de PAI au cours de la période de 6 mois de traitement en double aveugle ;</li> <li>- Variation du « Physical component summary » (PCS)<sup>23</sup> de l'échelle SF-12 chez les patients atteints de PAI à 6 mois.</li> </ul> <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de crises de porphyrie nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou une administration IV d'hémine à domicile ;</li> <li>- Taux annualisé de crises de porphyrie ;</li> <li>- Taux annualisé de jours d'administration d'hémine ;</li> <li>- Taux urinaires d'ALA et de PBG ;</li> <li>- Taux urinaires d'ARNm ALAS1 dans l'urine ;</li> <li>- Pires scores de douleur, nausées et de fatigue quotidiens, sur 12 mois.</li> <li>- PCS du SF-12 ;</li> <li>- Score EQ-5D-5L ;</li> <li>- PGIC (patient Global Impression of Change);</li> <li>- PPEQ (Porphyria Patient Experience Questionnaire) ;</li> <li>- Utilisation d'analgésiques (opioïdes et non-opioïdes) etc.</li> </ul> <p><i>A noter que les critères de jugements secondaires exploratoires (en l'absence de contrôle du risque alpha lié à la multiplicité des tests) ont été mesurés chez les patients atteints de PAI ou de toute forme de PHA pendant la période de 6 mois de traitement en double aveugle et/ou pendant la phase de traitement d'extension en ouvert.</i></p>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>En prenant l'hypothèse d'un taux annualisé moyen de crise de 4,4 dans le groupe givosiran (ET = 3) et de 8 dans le groupe placebo (ET = 5)<sup>24</sup>, soit un Hazard Ratio (HR) de 0,55 (réduction du risque de crise annualisé de 45 %), 74 patients devaient être inclus dans l'étude pour atteindre une puissance de 90% avec un risque alpha bilatéral de 0,05.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Dates d'analyses des données</u></p> <p>Une analyse intermédiaire avec levée de l'aveugle était prévue quand 40 patients atteints de PAI avaient complété au moins 3 mois de la période de traitement en double aveugle. Cette analyse devait être basée sur le dosage urinaire d'ALA (premier critère de jugement secondaire) et évaluée par un statisticien indépendant.</p> <p>L'analyse principale (analyse du critère de jugement principal et des autres critères de jugements secondaires) était prévue à l'issue de la période de traitement de 6 mois en double aveugle. D'autres analyses exploratoires ont été prévues durant la phase d'extension en ouvert, notamment une analyse à 12 mois de traitement.</p> <p><u>Populations d'analyses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'analyse principale du critère de jugement principal composite a été conduite dans la <b>population Full Analysis Set PAI (FAS<sub>PAI</sub>)</b> définie comme l'ensemble des patients atteints de PAI randomisés selon leur groupe de randomisation (quel que soit le traitement reçu) et ayant reçu au moins une dose de traitement ;</li> <li>- D'autres analyses concernant les critères de jugement d'efficacité ont également été réalisées sur les populations : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Full Analysis Set (FAS)</b> définie par l'ensemble des patients atteints d'une PHA randomisés selon leur groupe de randomisation (quel que soit le traitement reçu) et ayant reçu au moins une dose de traitement ;</li> <li>- <b>Per protocole (PP)</b> définie par l'ensemble des patients PAI randomisés selon leur groupe de randomisation qui ont reçu au moins 4 doses de traitement pendant les 6 premiers mois (&gt; 60 %), suivis au moins 6 mois et n'ayant pas présenté une déviation majeure au protocole.</li> </ul> </li> <li>- Les analyses de tolérance ont été menées sur la <b>population de tolérance</b> définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'au moins un des traitements à l'étude pendant les 6 premiers mois de traitement (selon le traitement effectivement reçu)</li> </ul>

de 0 à 10. Plus le score est élevé, plus l'état de fatigue est élevé. [Mendoza TR. et al. *The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. Cancer. 1999 ; 85 : 1186-96.*]

<sup>23</sup> Le questionnaire SF-12 (Short Form 12) est un questionnaire générique de qualité de vie (dérivé du questionnaire SF-36) comprenant 12 items évaluant 8 dimensions (l'activité physique, la vie et les relations avec les autres, les douleurs physiques, la santé perçue, la vitalité, les limitations dues à l'état psychique, les limitations dues à l'état physique et la santé psychique) et permettant de calculer un score allant de 0 à 100 (meilleure qualité de vie possible). A noter que les 8 dimension se séparent en deux composantes majeures, une composante physique (PCS ou physical component score) et une composante mentale (MCS ou mental component score). [Gandek B et al. *Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol. 1998 ; 51(11) :1171-8*]

<sup>24</sup> Aucune justification n'a été fournie par le laboratoire concernant les hypothèses des taux annualisés moyens de crises dans les deux groupes de traitement.

- L'efficacité et la tolérance à long terme (pendant la période d'extension) ont été évaluées dans la population **All Givosiran Treated Set**, définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de givosiran (pendant les 6 premiers mois en double aveugle ou pendant la phase d'extension).

#### Méthode d'analyse des critères de jugement

Le critère de jugement principal (taux annualisés de crises sévères de PAI) a été évalué à l'aide d'un modèle de régression binomiale à effets fixes, en fonction des facteurs de stratification et en utilisant une variable de compensation (logarithme du temps passé en année dans la période de traitement de 6 mois afin de prendre en compte les différences de durées de suivi). Le rapport entre les taux moyens annualisés de crises dans les deux groupes de traitement a été estimé ainsi que les intervalles de confiance à 95 %.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour le critère de jugement principal, sur la population PP, en prenant en compte le nombre de crises distinctes se chevauchant le même jour (afin d'éviter une sous-estimation due à la fenêtre d'analyse d'1 jour), en ne comptabilisant les crises que tous les 2 jours (afin d'éviter une surestimation due à la fenêtre d'analyse d'1 jour), en prenant en compte un taux annualisé de crises de porphyrie confirmés par l'investigateur (c'est-à-dire intégrant les crises traitées à domicile sans injection IV d'hémine) ou encore le taux de crises de porphyries potentielles rapportées par les patients (incluant les crises non confirmées par l'investigateur).

L'analyse des critères de jugement secondaire des taux annualisés d'événements (taux annualisés d'administration d'hémine et taux annualisés de crises chez l'ensemble des patients PHA) ont été analysés selon le même modèle. Les taux urinaires d'ALA et de PBG ont été évalués à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) comprenant les données d'inclusion comme co-variables continues, les facteurs de stratification, la visite, le traitement et la visite par traitement comme des effets fixes et le patient comme effet aléatoire. Concernant l'évaluation de la douleur, de la fatigue et des nausées, les scores quotidiens de douleur, de fatigue et de nausées les plus intenses ont été répertoriés. Les moyennes hebdomadaires de ces pires scores ont ensuite été calculées pour chaque patient, ainsi que la variation moyenne par rapport à l'inclusion sur les 6 mois de traitement (défini comme la moyenne des différences entre les valeurs moyennes hebdomadaires et la valeur à l'inclusion) et l'aire sous la courbe de la variation moyenne par rapport à l'inclusion. Les variations des scores et l'aire sous la courbe de la variation ont été comparées entre les groupes de traitement à l'aide d'un modèle ANCOVA avec les variables « traitement » et les facteurs de stratification comme effets fixes.

Des analyses en sous-groupe concernant le critère de jugement principal et certains critères de jugement secondaires ont été réalisées grâce aux mêmes modèles selon l'âge des patients, le sexe, la région géographique, l'IMC, la présence de symptômes chroniques ou d'utilisation chronique d'opioïdes hors crises ou encore selon les facteurs de stratification à la randomisation (prophylaxie par hémine et taux annualisé de crises).

#### Gestion de la multiplicité

Concernant l'analyse intermédiaire en ouvert du taux d'ALA urinaire à 3 mois de traitement en double aveugle, un risque alpha bilatéral de 0,001 a été arbitrairement sélectionné.

L'analyse principale du critère de jugement principal a donc été réalisée avec un risque alpha de 0,049. Une analyse séquentielle hiérarchique a été réalisée concernant le critère principal et les critères de jugement hiérarchisés afin de contrôler le risque alpha dû aux analyses multiples. Chaque critère pouvait donc être testé au risque 0,049 si le critère précédent avait atteint la significativité statistique. En cas de non-significativité statistique sur un critère de jugement, la séquence hiérarchique était stoppée et les résultats sur les critères de jugements suivants ont été considérés comme exploratoires. A noter qu'aucun contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été mis en place pour les analyses en sous-groupes ainsi que pour les autres critères de jugements secondaires.

#### Amendements au protocole

Le protocole initial, daté du 6 septembre 2017, a été amendé 3 fois à la date de l'analyse principale. Parmi les principales modifications du protocole on note l'ajout d'information concernant le risque de réaction anaphylactique (amendement n°1 du 4 mai 2018), l'ajout de mesures spécifiques en cas d'élévation des ALAT dont un dosage avant l'administration du médicament, une évaluation hépatique et la réintroduction du traitement à dose réduite (1,25 mg/kg) en cas d'élévation des ALT (amendement n°2 du 26 juillet 2018), et l'introduction d'une dose de givosiran de 1,25 mg/kg 1 fois par mois pendant la phase d'extension afin de générer des données (PK, PD, efficacité) à cette dose ainsi que la possibilité d'augmenter la posologie à 2,5 mg/kg à partir du 13<sup>ème</sup> mois chez les patients mal contrôlés par 1,25 mg/kg une fois par mois (amendement n°3 du 21/09/2018).

## 7.1.1.2 Résultats

### ► Effectifs

Au total, 94 patients ont été randomisés dans l'étude ENVISION et ont reçu au moins une dose de traitement, 48 dans le groupe givosiran et 46 dans le groupe placebo, correspondant à la population

FAS, ainsi qu'à la population « *all givosiran treated set* » (tous les patients ont reçu au moins une dose de givosiran pendant la période en double aveugle ou pendant la phase d'extension). Parmi les 94 patients randomisés, 89 (94,7 %) étaient atteints d'un porphyrie aigue intermittente (PAI), 46 dans le groupe givosiran et 43 dans le groupe placebo, correspondant à la population FAS<sub>PAI</sub>. Enfin, parmi les 89 patients atteints de PAI, 19 patients ont rapporté une déviation majeure au protocole mais 1 seul n'a pas été inclus dans la population per protocole car il ne remplissait pas tous les critères d'inclusion. Celle-ci était donc composée de 88 patients.

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes (Tableau 1). Il s'agissait en très grande majorité de femmes (89,4 %), d'origine caucasienne dans près de 78 % des cas et d'âge moyen environ 39 ans. A noter qu'aucun adolescent n'a été inclus dans cette étude (12 – 18 ans) et qu'un seul patient était âgé de > 65 ans.

Les caractéristiques cliniques étaient également comparables entre les groupes. Les patients étaient atteints de Porphyries Aigue Intermittente (PAI) dans près de 95 % des cas (seul 1 patient était atteint de PV, 2 patients de CH et aucun patient de DALAD). Il s'agissait d'une maladie ancienne (10 ans en moyenne depuis le diagnostic), de risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable dans 83 % des cas et avec un nombre médian de 3 crises sévères (ayant nécessité une hospitalisation, une visite médicale d'urgence ou l'utilisation d'hémine IV à domicile) sur les 6 mois précédant l'inclusion (soit un taux annualisé médian de 8 crises aiguës).

Dans plus de 40 % des cas, les patients recevaient une prophylaxie par hémine humaine et plus de 52 % des patients avaient des symptômes chroniques (hors crises) nécessitant la prise chronique d'opioïdes (28,7 %).

Enfin, il est à noter un nombre plus important de patients du groupe givosiran qui avaient un antécédent de neuropathie périphérique ou de troubles anxiodépressifs.

**Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ENVISION**

Caractéristiques	Groupe placebo (N = 46)	Groupe givosiran (N = 48)	Total (N = 94)
<b>Âge</b>			
Moyenne - ans (ET)	37,4 (10,5)	40,1 (12,1)	38,8 (11,4)
Médiane – ans (Q1 - Q3)	36,0 (30,0 - 45,0)	42,0 (29,5 - 47,5)	37,5 (30,0 - 47,0)
12 – < 18 ans – n (%)	0	0	0
18 – 64 ans – n (%)	46 (100)	47 (97,9)	93 (98,9)
≥ 65 ans – n (%)	0	1 (2,1)	1 (1,1)
<b>Sexe – n (%)</b>			
Féminin	41 (89,1)	43 (89,6)	84 (89,4)
<b>Indice de Masse Corporelle</b>			
Moyenne – kg (ET)	25,49 (16,82)	24,31 (5,15)	24,89 (5,78)
<b>Groupe phénotypique – n (%)</b>			
Caucasien	34 (73,9)	39 (81,3)	73 (77,7)
Asiatique	7 (15,2)	8 (16,7)	15 (16,0)
Africain/afro-américain	1 (2,2)	0	1 (1,1)
<b>Durée de la maladie depuis le diagnostic</b>			
Moyenne – années (ET)	8,25 (8,47)	11,09 (11,18)	9,70 (10,00)
Médiane – années (Q1 - Q3)	6,46 (2,39 - 12,75)	6,98 (2,66 – 16,33)	6,55 (2,43 – 13,93)
<b>Type de porphyrie – n (%)</b>			
PAI	43 (93,5)	46 (95,8)	89 (94,7)
CH	0	1 (2,1)	1 (1,1)
VP	1 (2,2)	1 (2,1)	2 (2,1)
DALAD	0	0	0
Autres	2 (4,3)	0	2 (2,1)
<b>Statut de risque cytogénétique – n (%)</b>			
Favorable	4 (1,6)	1 (0,8)	5 (1,3)
Intermédiaire	182 (73,7)	89 (71,8)	271 (73,0)
Défavorable	26 (10,5)	11 (8,9)	37 (10,0)
Autres	35 (14,2)	23 (18,5)	58 (15,6)
<b>Antécédents de crises* durant les 6 mois précédant l'inclusion – n (min ; max)</b>			
Nombre médian de crises	3,0 (0 ; 25)	4,0 (2 ; 24)	3,0 (0 ; 25)
Nombre annualisé médian de crises	7,0 (0 ; 46)	8,0 (4 ; 34)	8,0 (0 ; 46)
<b>Présence de symptômes chroniques en l'absence de crises – n (%)</b>			
Oui	26 (56,5)	23 (47,9)	49 (52,1)

Antécédents de traitements – n (%)			
Prophylaxie par hémine	18 (39,1)	20 (41,7)	38 (40,4)
Utilisation chronique d'opioïdes (hors crises)	13 (28,3)	14 (29,2)	27 (28,7)
Antécédents médicaux – n (%) <sup>§</sup>			
Neuropathie périphérique	16 (34,8)	20 (41,7)	36 (38,3)
Constipation	8 (17,4)	12 (25,0)	20 (21,3)
Reflux gastro-œsophagien	6 (13,0)	11 (22,9)	17 (18,1)
Nausées	10 (21,7)	7 (14,6)	17 (18,1)
Dépression	8 (17,4)	17 (35,4)	25 (26,6)
Anxiété	9 (19,6)	13 (27,1)	22 (23,4)
Anémie	13 (28,3)	6 (12,5)	19 (20,2)

PV : porphyrie variegata ; CH : coproporphyrémie héréditaire ; DALAD : porphyrie à déficit en acide delta-aminolévulinique déshydratase ; ET : écart-type ; \* : crise aiguë nécessitant une hospitalisation, une visite médicale d'urgence ou l'utilisation d'hémine IV à domicile ; § : antécédents médicaux dont la différence était supérieure à 5 % entre les groupes, parmi les antécédents médicaux ayant touché au moins 15 % des patients

## Exposition au traitement

Au cours de la période de 6 mois de traitement en double aveugle, la durée médiane d'exposition au traitement a été de 5,5 mois dans les deux groupes et le nombre moyen de doses a été de 6 dans le groupe placebo et de 5,8 dans le groupe givosiran. Le pourcentage de patients ayant reçu 6 doses de traitement était de 89,6 % (n = 43) dans le groupe givosiran et de 97,8 % (n = 45) dans le groupe placebo. Parmi les 6 patients n'ayant pas reçu les 6 doses de traitement, 5 (dont 4 dans le groupe givosiran) n'ont pas reçu 1 dose de traitement et 1 seul patient (du groupe givosiran) n'a pas reçu 2 doses de traitement.

Après la période de 6 mois en double aveugle, 93/94 patients (98,9 %) sont entrés dans la phase d'extension à long terme (OLE). A la date de l'analyse (31 janvier 2019), la durée médiane d'exposition au givosiran a été de 2,38 mois dans le groupe placebo (3,3 doses en moyenne) et de 7,61 mois dans le groupe givosiran (9,1 doses en moyenne). Dans le groupe givosiran 47 patients (97,9 %), 40 (83,3), 15 (16,0) et 3 (6,3) ont respectivement été exposés au traitement pendant  $\geq 3$  mois,  $\geq 6$  mois,  $\geq 9$  mois et  $\geq 12$  mois.

## Critère de jugement principal composite : Taux annualisé de crises de porphyries sévères durant les 6 premiers mois de traitement (population FAS<sub>AIP</sub>)

Durant la période de traitement en double aveugle, le nombre total de crises aiguës sévères de porphyries (nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou l'administration d'hémine IV à domicile) a été de 284 dans le groupe placebo et de 83 dans le groupe givosiran.

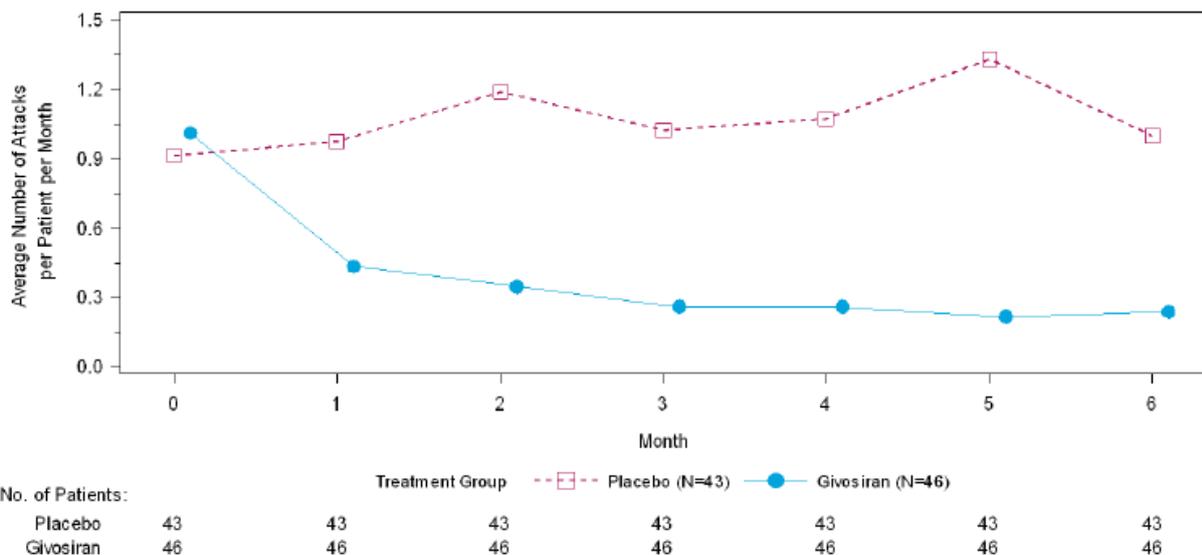


Figure 1. Nombre moyen de crises aiguës de porphyrie sévères par patient et par mois pendant la période de traitement en double aveugle (étude ENVISION ; population FAS<sub>AIP</sub> ; 31 janvier 2019)

Le taux moyen annualisé de crises de porphyries nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou l'administration d'hémine IV à domicile a été de 3,22 (IC<sub>95%</sub> [2,25 ; 4,59]) dans le groupe

givosiran versus 12,52 (IC<sub>95%</sub> [9,35 ; 16,76]) dans le groupe placebo. La différence de 9,33 crises annuelles était statistiquement significative (RR = 0,26 ; IC<sub>95%</sub> [0,16 ; 0,41] ; p < 0,0001).

**Tableau 2. Résultats sur le critère de jugement principal composite (étude ENVISION ; population FAS<sub>AIP</sub> ; 31 janvier 2019)**

	Groupe placebo (N = 43)	Groupe givosiran (N = 46)
Nombre de patients sans crises – n (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Durée totale du suivi - années	19,9	21,5
Nombre total de crises - n	284	83
Crises nécessitant une hospitalisation – n (%)	68 (23,9 %)	43 (51,8 %)
Crises nécessitant une visite médicale urgente – n (%)	184 (64,8 %)	37 (44,6 %)
Crises nécessitant une administration IV d'hémine à domicile – n (%)	32 (11,3 %)	3 (3,6 %)
TAC moyen [IC <sub>95%</sub> ]	12,52 [9,35 ; 16,76]	3,22 [2,25 ; 4,59]
TAC médian [IC <sub>95%</sub> ]	10,68 [2,24 ; 26,09]	1,04 [0,00 ; 6,23]
RR <sub>givosiran vs placebo</sub> [IC <sub>95%</sub> ] ; p	0,26 [0,16 ; 0,41] ; < 0,0001	

TAC = Taux annualisé de crises ; IC<sub>95%</sub> : intervalle de confiance à 95 % ; RR = risque relatif

A noter que parmi les 89 patients atteints de PAI de l'analyse, 7 patients du groupe placebo et 23 patients du groupe givosiran n'ont eu aucune crise aiguë. Parmi les 36 patients du groupe placebo et les 23 patients du groupe givosiran ayant eu au moins une crise, le taux moyen annualisé de crises de porphyries nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou l'administration d'hémine IV à domicile a été de 7,7 dans le groupe givosiran et de 17,1 dans le groupe placebo.

Concernant le type de crises, les résultats ont suggéré que la majorité des crises ont été des crises nécessitant une hospitalisation ou une visite médicale d'urgence (88,7 % dans le groupe placebo et 96,4 % dans le groupe givosiran). Concernant la répartition par type de crises, le pourcentage de crises nécessitant une hospitalisation a été plus élevé dans le groupe givosiran (51,8 % vs 23,9 %) alors que le pourcentage de crises nécessitant une visite médicale urgente a été plus élevé dans le groupe placebo (44,6 % vs 64,8 %).

#### ➤ **Analyses de sensibilité**

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur la population PP, en prenant en compte le nombre de crises distinctes se chevauchant le même jour (afin d'éviter une sous-estimation due à la fenêtre d'analyse d'1 jour), en ne comptabilisant les crises que tous les 2 jours (afin d'éviter une surestimation due à la fenêtre d'analyse d'1 jour), en prenant en compte un taux annualisé de crises de porphyrie confirmés par l'investigateur (c'est-à-dire intégrant les crises traitées à domicile sans injection IV d'hémine) ou encore le taux de crises de porphyries potentielles rapportées par les patients (incluant les crises non confirmées par l'investigateur).

Toutes ces analyses ont été cohérentes avec les résultats de l'analyse principale avec des risques relatifs compris entre 0,25 (analyse per protocole) et 0,43 (taux de crises potentielles).

#### ➤ **Analyses en sous-groupes**

Des analyses en sous-groupe sur le critère de jugement principal composite, prévues aux protocoles mais exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ont été réalisées en fonction de l'âge, l'origine ethnique, la région géographique, l'IMC à l'inclusion, la présence de symptômes chroniques ou d'utilisation chronique d'opioïdes hors crises ou encore selon les facteurs de stratification à la randomisation (prophylaxie par hémine et taux annualisé de crises).

Les résultats de ces analyses en sous-groupes, sont présentés à titre informatif en annexe 1. Ils ont suggéré la supériorité du givosiran par rapport au placebo sur le taux de crises annualisé sur tous les sous-groupes à l'exception de l'utilisation chronique d'opioïdes en dehors des crises (n = 26).

## ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous dans l'ordre de la séquence hiérarchique prévue au protocole. Pour rappel, en cas de résultat non significatif sur un de ces critères, la séquence hiérarchique devait être interrompue et les critères de jugements suivants analysés de façon descriptive. Le cas échéant les résultats sont présentés sans degré de significativité statistique.

**Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude ENVISION ; 31 janvier 2019)**

Critères de jugement secondaires	Groupe placebo	Groupe givosiran
<b>Evolution des taux urinaires de précurseurs (population FAS<sub>PAI</sub>)</b>		
N	43	46
<b>ALA à 3 mois</b>		
Taux d'ALA à l'inclusion – mmol/mol cr (ET)	17,519 (10,886)	19,973 (16,799)
Taux d'ALA à 3 mois – mmol/mol cr [IC <sub>95%</sub> ]	19,965 [17,032 ; 22,898]	1,756 [-1,053 ; 6,566]
Δ givosiran-placebo [IC <sub>95%</sub> ] ; p	<b>-18,209 [-22,260 ; -14,158] ; &lt; 0,0001</b>	
<b>ALA à 6 mois</b>		
Taux d'ALA à l'inclusion – mmol/mol cr (ET)	17,519 (10,886)	19,973 (16,799)
Taux d'ALA à 6 mois – mmol/mol cr [IC <sub>95%</sub> ]	23,150 [18,089 ; 28,210]	4,013 [-0,690 ; 8,175]
Δ givosiran-placebo [IC <sub>95%</sub> ] ; p	<b>-19,137 [-26,039 ; -12,235] ; &lt; 0,0001</b>	
<b>PBG à 6 mois</b>		
Taux de PBG à l'inclusion – mmol/mol cr (ET)	46,802 (24,323)	50,355 (34,326)
Taux de PBG à 6 mois – mmol/mol cr [IC <sub>95%</sub> ]	49,110 [39,243 ; 58,976]	12,906 [3,663 ; 22,149]
Δ givosiran-placebo [IC <sub>95%</sub> ] ; p	<b>-36,204 [-49,708 ; -22,669] ; &lt; 0,0001</b>	
<b>TAC sévères* durant les 6 premiers mois (population FAS)</b>		
N	46	48
Nombre de patients sans crises – n (%)	8 (17,4)	24 (50,0)
Durée totale du suivi – années	21,2	22,4
Nombre total de crises - n	297	90
TAC moyen [IC <sub>95%</sub> ]	12,26 [9,22 ; 16,29]	3,35 [2,37 ; 4,74]
TAC médian [Q1-Q3]	10,65 (2,24 - 25,93)	1,04 (0,00 - 6,35)
RR <sub>givosiran vs placebo</sub> [IC <sub>95%</sub> ] ; p	<b>0,27 [0,17 ; 0,43] ; &lt; 0,0001</b>	
<b>Taux annualisé de jours d'administration d'hémine durant les 6 premiers mois (population FAS<sub>PAI</sub>)</b>		
N	43	46
Nombre de patients sans administration d'hémine – n (%)	10 (23,3)	25 (54,3)
Durée totale du suivi – années	19,9	21,5
Nombre total de jours d'administration d'hémine - n	583	195
Taux annualisé moyen [IC <sub>95%</sub> ]	29,71 [18,41 ; 47,94]	6,77 [4,20 ; 10,92]
Taux annualisé médian (Q1 ; Q3)	27,61 (2,14 ; 47,55)	0,00 (0,00 ; 10,81)
RR <sub>givosiran vs placebo</sub> [IC <sub>95%</sub> ] ; p	<b>0,23 [0,11 ; 0,45] ; &lt; 0,001</b>	
<b>Score de douleur BPI-SF durant les 6 premiers mois de traitement (population FAS<sub>PAI</sub>)</b>		
N	43	46
Score hebdomadaire moyen de douleur à l'inclusion		
Médiane (Q1 ; Q3)	3,286 (1,857 ; 5,571)	2,214 (1,167 ; 4,500)
Variation à 6 mois du score hebdomadaire moyen de douleur par rapport à l'inclusion		
Médiane (Q1 ; Q3)	0,245 (-1,00 ; 0,470)	-0,506 (-1,309 ; 0,143)
Δ givosiran-placebo [IC <sub>95%</sub> ] ; p WILCOXON	<b>-0,449 [-1,004 ; 0,055] ; 0,0493<sup>s</sup></b>	
ASC de la variation (sur 6 mois) du score hebdomadaire moyen de douleur par rapport à l'inclusion		
Médiane (Q1 ; Q3)	5,286 (-23,048 ; 11,145)	-11,514 (-29,181 ; 3,040)
Δ givosiran-placebo [IC <sub>95%</sub> ] ; p WILCOXON	<b>-10,067 [-22,833 ; 0,936] ; 0,0455<sup>s</sup></b>	
<b>Score de fatigue BFI-SF durant les 6 premiers mois de traitement (population FAS<sub>PAI</sub>)</b>		
N	43	46
Score hebdomadaire moyen de fatigue à l'inclusion		
Moyenne (ET)	4,675 (2,331)	4,023 (2,549)
Variation à 6 mois du score hebdomadaire de fatigue par rapport à l'inclusion		
Moyenne (ETM)	-0,182 (0,209)	-0,502 (0,200)
Δ givosiran-placebo [IC <sub>95%</sub> ] ; p ANCOVA	<b>-0,321 [-0,895 ; 0,253] ; 0,2698 (NS)</b>	
ASC de la variation (sur 6 mois) du score hebdomadaire de fatigue par rapport à l'inclusion		
Moyenne (ETM)	-4,208 (4,689)	-11,148 (4,501)
Δ givosiran-placebo [IC <sub>95%</sub> ] ; p ANCOVA	<b>-6,940 [-19,837 ; 5,957] ; 0,2876 (NS)</b>	
<b>Score de nausées durant les 6 premiers mois de traitement (population FAS<sub>PAI</sub>)</b>		
N	43	46

Score hebdomadaire moyen de nausées à l'inclusion Moyenne (ET)	1,988 (1,854)	1,511 (1,704)
Variation à 6 mois du score hebdomadaire de nausées par rapport à l'inclusion Moyenne (ET)	-0,181 (0,154)	-0,067 (0,147)
$\Delta$ givosiran-placebo [IC <sub>95%</sub> ]	<b>0,248 [-0,174 ; 0,670]</b>	
ASC de la variation (sur 6 mois) du score hebdomadaire de nausées par rapport à l'inclusion Moyenne (ET)	-4,011 (3,453)	1,481 (3,310)
$\Delta$ givosiran-placebo [IC <sub>95%</sub> ]	<b>5,492 [-4,000 ; 14,984]</b>	
<b>Score de qualité de vie SF-12 PCS (population FAS<sub>PAI</sub>)</b>		
N	43	46
Score SF-12 PCS moyen à l'inclusion (ET)	38,420 (9,447)	39,427 (9,610)
Variation moyenne du score SF-12 PCS à 6 mois (ET)	1,431 (1,220)	5,369 (1,169)
$\Delta$ givosiran-placebo [IC <sub>95%</sub> ]	<b>3,939 [0,592 ; 7,285]</b>	

TAC = Taux annualisé de crises ; IC<sub>95%</sub> : intervalle de confiance à 95 % ; RR = risque relatif ;  $\Delta$  : différence intergroupe ; ASC : aire sous la courbe ; ET : écart-type ; p : degré de significativité statistique ; Q1-Q3 : intervalle interquartile ; BPI-SF : Brief Pain Inventory – Short form ; BFI-SF : Brief Fatigue Inventory – Short form ; SF-12 PCS : Short Form 12 – Physical Component Score ; mmol/mol cr : millimole par mole de créatinine.

\* : crise aiguë nécessitant une hospitalisation, une visite médicale d'urgence ou l'utilisation d'hémine IV à domicile  
\$ : les différences des médianes (de la variation moyenne du score hebdomadaire de douleur ainsi que de l'ASC de la variation du score hebdomadaire de douleur) ont été calculées à l'aide d'un test de WILCOXON (au lieu du test ANCOVA prévu au protocole) compte tenu de la distribution non normale de cette donnée objectivée par un test de normalité de Shapiro-Wilk ( $p = 0,0258$ )

Les résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés ont confirmé la supériorité statistique du givosiran par rapport au placebo sur la réduction du taux annualisé de crises nécessitant une hospitalisation, une visite médicale d'urgence ou l'utilisation d'hémine IV à domicile dans la population de patients atteints de PHA (PAI, CH et PV). Ils ont démontré également sa supériorité sur la diminution des taux urinaires d'ALA et PBG à 6 mois ainsi que sur le taux annualisé de jours d'administration d'hémine.

La différence entre les groupes concernant la variation moyenne des scores hebdomadaires moyens de douleur par rapport à l'inclusion n'était pas statistiquement significative au seuil alpha prédéfini de 0,049 sur toutes les analyses. Néanmoins il est à noter que la douleur à l'inclusion était considérée comme légère à modérée et que le score hebdomadaire moyen de douleur était plus faible dans le groupe givosiran (médiane de 2,214 vs 3,286). Une analyse en sous-groupe a été réalisée chez les patients avec un score de douleur < 2 et > 2. Celle-ci suggère la supériorité du givosiran dans le sous-groupe de patients avec une douleur > 2 sur l'échelle BPI-SF, considéré comme le seuil entre la douleur légère à modéré, et suggère donc l'effet bénéfique du givosiran sur la douleur.

La différence entre les groupes concernant la diminution de la fatigue (score BFI-SF) n'était pas statistiquement significative. Compte tenu de la rupture de la séquence hiérarchique, l'efficacité du givosiran sur les nausées ainsi que sur la composante physique de la qualité de vie (SF-12 PCS), ne peut être établie.

## ► **Autres critères de jugement exploratoires**

### ➤ **Taux annualisé de crises aiguës de porphyries (toutes crises confondues)**

A titre descriptif, le nombre de crises aiguës non sévères (crises à domicile ne nécessitant pas d'administration d'hémine IV) dans la population FAS (patients PHA) a été faible durant la période de 6 mois en double aveugle (20 crises dans le groupe givosiran vs 19 crises dans le groupe placebo). Le taux annualisé de crises de porphyrie (incluant les crises sévères ainsi que les crises à domicile ne nécessitant pas d'administration d'hémine IV) a donc également suggéré la supériorité du givosiran par rapport au placebo (médiane de 2,74 crises dans le groupe givosiran vs 11,74 crises dans le groupe placebo).

### ➤ **Consommation d'antalgiques**

A titre descriptif, la proportion de patients ayant consommé au moins une fois un antalgique (opioïdes, AINS etc..) a été de 100 % (n = 43) dans le groupe placebo et de 89,1 % (n = 41) dans le groupe givosiran. Le nombre médian de jours de consommation des opioïdes a été de 3,01 jours dans le groupe givosiran (Q1 - Q3 : 0 – 38,46) versus 10,78 jours dans le groupe placebo (Q1 – Q3 :

2,35 – 83,33). Concernant la consommation d'antalgiques non opioïdes, il a été suggéré un nombre également inférieur dans le groupe givosiran (2,42 [0 – 16,56] vs 6,75 [0 – 20,37]).

### ► Résultats de la phase d'extension en ouvert

Pour rappel, à l'issu de la période de 6 mois de traitement en double aveugle, les patients des deux groupes sont entrés dans une phase d'extension à long terme avec un traitement par givosiran à la dose mensuelle de 2,5 mg/kg ou de 1,25 mg/kg.

Le laboratoire a fourni les résultats actualisés à environ 12 mois de suivi (date d'analyse : 23 juillet 2019) prenant en compte les résultats de la phase de traitement en double aveugle de 6 mois et de la phase d'extension OLE. Ces résultats actualisés sont présentés à titre descriptif. A noter que les résultats des différentes doses de traitement n'ont pas fait l'objet d'une randomisation à l'issu de la phase de traitement en double aveugle. Ceux-ci seront donc présentés conjointement.

#### ► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients et de la maladie sont similaires à celles de l'inclusion dans l'étude. A noter que les patients traités dans la phase d'extension à la dose mensuelle de 2,5 mg/kg semblent avoir une maladie plus sévère que les patients traités à la dose de 1,25 mg/kg avec notamment une insuffisance rénale dans 37,9 % des cas (vs 17,6 %), une maladie rénale chronique dans 27,6 % (vs 5,9 %), un TCA plus élevé (8 crises vs 6,0), une maladie plus ancienne (8,31 ans vs 2,39 ans) et un fréquence plus élevé de traitement prophylactique par hémine humaine (48,3% vs 23,5 %). A noter que les patients traités par la dose de 1,25 mg/kg de givosiran avaient plus de symptômes chroniques (70,6 % vs 48,3 %).

#### ► Disposition des patients

A la date de l'analyse, la durée médiane d'exposition était de 11,2 mois dont 38,3 % des patients ont été traités au moins 1 an.

Parmi les 46 patients du groupe placebo, 29 (63 %) ont été traités par givosiran 2,5 mg/kg dans la phase d'extension et 17 (37 %) par givosiran 1,25 mg/kg. A la date d'analyse, 3 de ces patients traités à la plus forte dose avaient arrêté le traitement et retiré leur consentement.

Parmi les 48 patients du groupe givosiran, 27 (56 %) ont été traités par givosiran 2,5 mg/kg dans la phase d'extension et 20 (42 %) par givosiran 1,25 mg/kg. A la date d'analyse, 1 patient traité à la plus forte dose avait arrêté le traitement et était sorti d'étude.

La disposition des patients lors du cross-over à l'issu de la période de traitement en double aveugle de 6 mois est présenté dans la figure 2 ci-dessous.

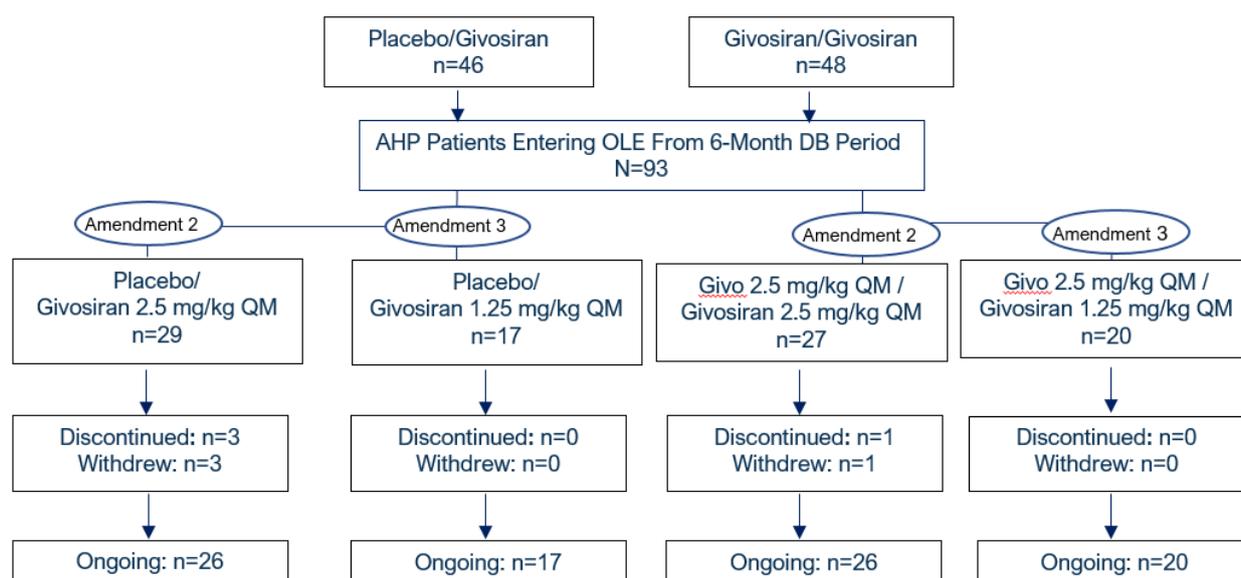


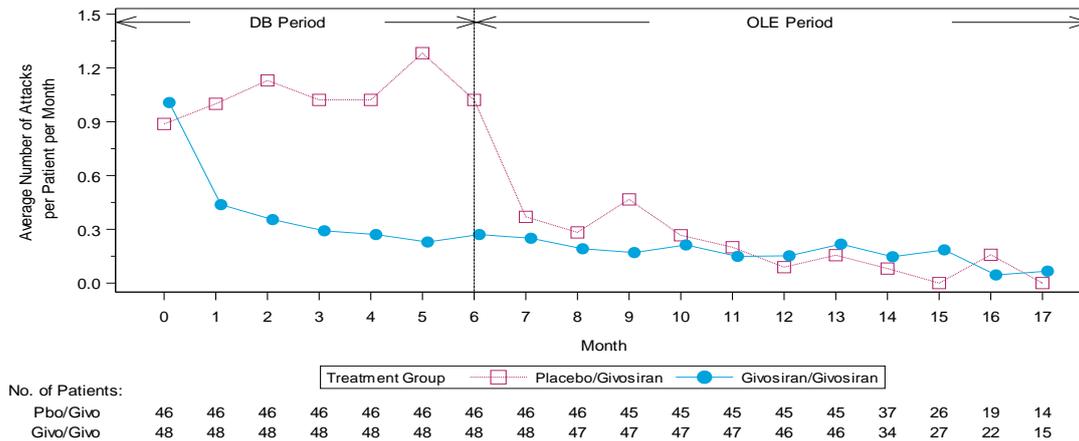
Figure 2. Disposition des patients dans la période d'extension OLE (étude ENVISION ; 23 juillet 2019)

## ➤ Principaux résultats

### - Taux annualisé de crises sévères

A la date d'analyse (23 juillet 2019), durant la période d'extension, le nombre de crises aiguës sévères de porphyries (nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou l'administration d'hémine IV à domicile) a été de 45 dans le groupe placebo/givosiran et de 48 dans le groupe givosiran/givosiran.

Le nombre moyen de crises aiguës sévères par mois depuis le début de l'étude jusqu'à la date d'analyse est présenté dans la figure 3 ci-dessous.



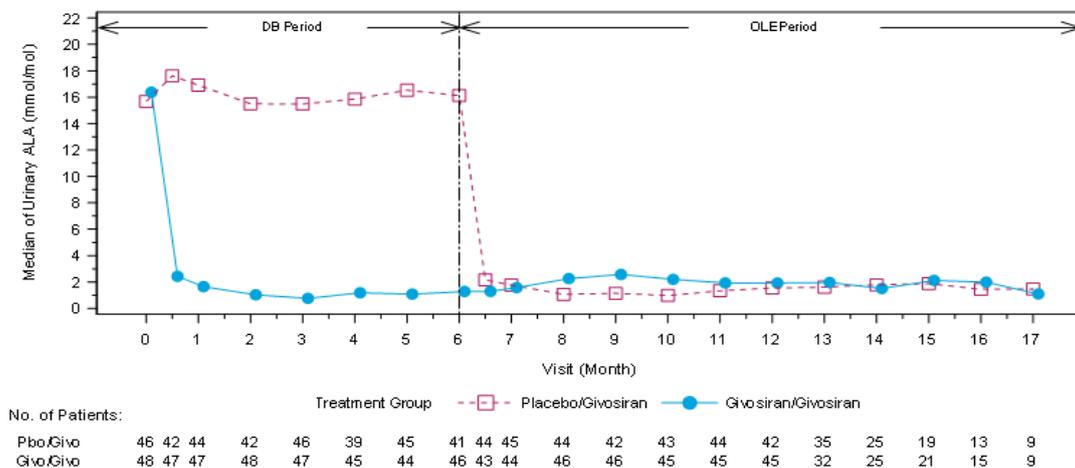
**Figure 3. Nombre moyen de crises aiguës de porphyrie sévères par patient et par mois (étude ENVISION ; population *All givosiran treated set*; 23 juillet 2019)**

### - Taux annualisé de jours d'administration d'hémine

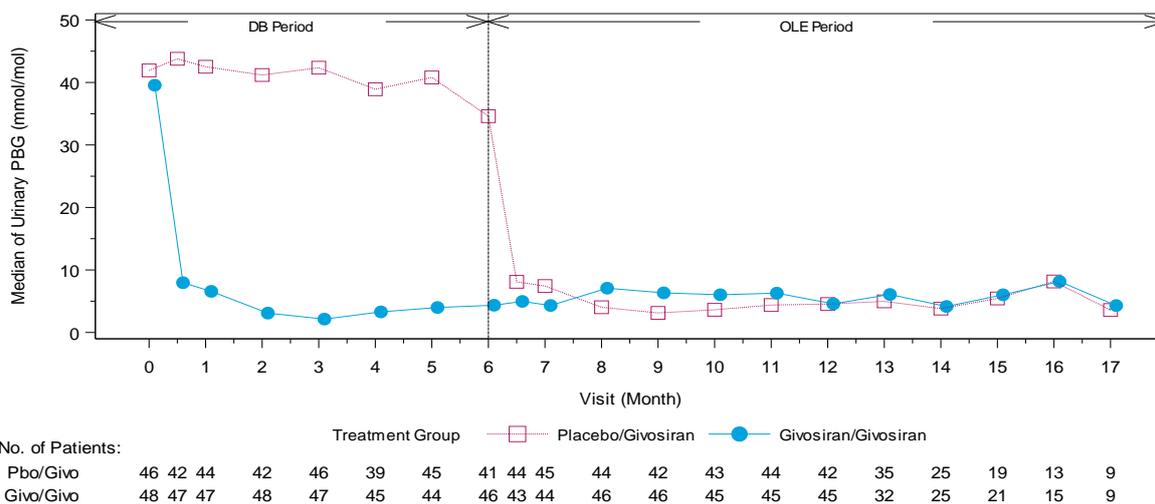
A la date d'analyse, le nombre total moyen de jour d'administration d'hémine pendant la phase d'extension a été de 5,3 jours (3,1 jours dans le groupe placebo/givosiran et 7,4 jours dans le groupe givosiran/givosiran) Soit un taux annualisé moyen de jours d'administration d'hémine pendant la phase d'extension de 5,98 dans le groupe placebo/givosiran et de 7,60 jours dans le groupe givosiran/givosiran. Les taux annualisés médian étaient quant à eux de 0 crises dans le groupe placebo/givosiran et de 0,5 crises dans le groupe givosiran/givosiran.

### - Taux urinaires de précurseurs

L'évolution mensuelle des taux urinaires médians de précurseurs (ALA et PBG) de l'inclusion à la date d'analyse du 23 juillet 2019 sont présentés sur les figures 4 et 5 ci-dessous.



**Figure 4. Evolution mensuelle des taux d'ALA urinaires médians (étude ENVISION ; population *All givosiran treated set*; 23 juillet 2019)**



**Figure 5. Evolution mensuelle des taux de PBG urinaires médians (étude ENVISION ; population All givosiran treated set ; 23 juillet 2019)**

**- Score de douleur (BPI-SF)**

Dans la population *Full analysis set*, à l'inclusion le score hebdomadaire médian de douleur (échelle BPI-SF) était de 3,50 dans le groupe placebo. A l'issue des 6 mois de traitement en double aveugle, ce score médian a augmenté de 0,1 point. A la date d'analyse du 23 juillet 2019, soit 12 mois après le début de l'étude, la variation du score médian hebdomadaire a été de - 0,54 point. Dans le groupe givosiran, le score hebdomadaire médian de douleur à l'inclusion était de 2,29 points. A l'issue des 6 mois de traitement en double aveugle la variation a été de - 0,34 point et à l'issue des 12 mois de traitement, la variation depuis l'inclusion du score médian hebdomadaire de douleur a été de - 0,77 points.

**- Consommation d'antalgiques**

En termes de consommation d'analgésiques, les patients du groupe placebo/givosiran sont passés d'un nombre médian de jours d'utilisation d'antalgiques (opioïdes et non opioïdes) de 28,5 jours à l'issue de la phase en double aveugle à 23,5 jours au 12<sup>ème</sup> mois. A noter que dans le groupe givosiran/givosiran, le nombre médian de jours d'utilisation d'antalgiques (opioïdes et non opioïdes) a quant à lui augmenté durant la phase d'extension. Il était en effet de 15,3 jours à l'issue de la phase en double aveugle et de 23,2 jours au 12<sup>ème</sup> mois.

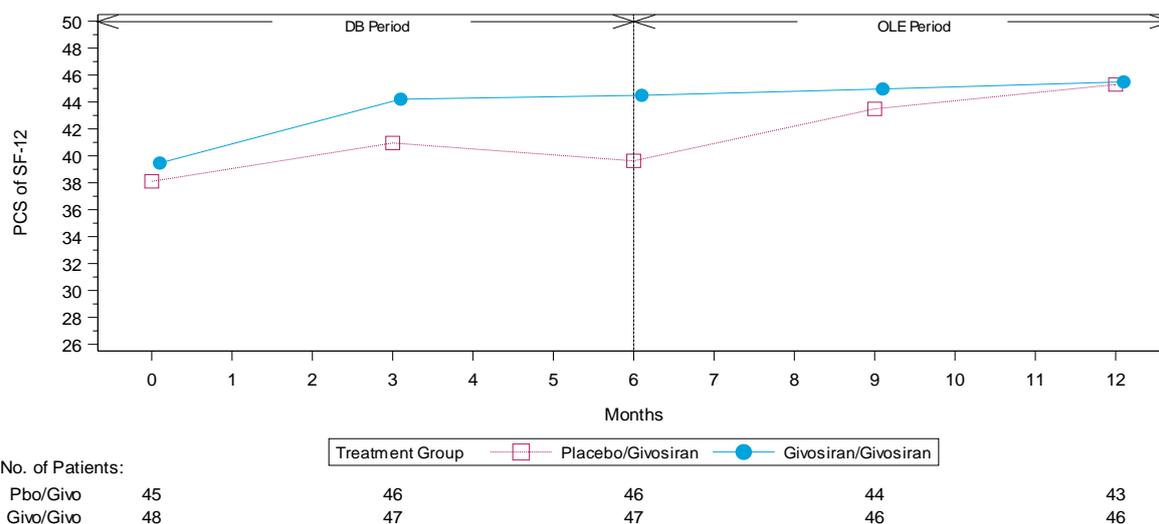
**- Scores de fatigue (BFI-SF) et de nausées**

Concernant les scores de nausée et de fatigue, il ne semble pas y avoir de différence entre la fin de la période de traitement en double aveugle et le 12<sup>ème</sup> mois de l'étude.

**- Composante physique de la qualité de vie (SF-12 PCS)**

Enfin, la qualité de vie mesurée par la composante physique du score générique SF-12 semble augmenter dans le groupe placebo/givosiran entre la fin de la période de traitement en double aveugle et le 12<sup>ème</sup> mois de l'étude. Cette différence est du même ordre que l'augmentation de ce même score lors de la phase en double aveugle pour le groupe givosiran.

L'évaluation mensuelle de la composante physique moyenne du score générique de qualité de vie SF-12 depuis le début de l'étude jusqu'à la date d'analyse est présentée sur la figure 6 ci-dessous.



**Figure 6. Evolution mensuelle de la composante physique du score de qualité de vie SF-12 (étude ENVISION ; population *Full analysis set* ; 23 juillet 2019)**

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients traités par GIVLAARI (givosiran) a été évaluée dans l'étude ENVISION parmi les critères de jugement secondaires d'efficacité hiérarchisés et exploratoires (non hiérarchisés).

Le questionnaire générique SF-12 (composante physique), dont les résultats sont présentés dans les chapitres précédents, appartient aux critères de jugement secondaires hiérarchisés. Cependant, bien qu'il s'agisse d'une étude randomisée, contrôlée et menée en double aveugle, les résultats ne seront pas décrits compte tenu :

- du choix de l'unique composante physique du score SF-12,
- de l'absence d'objectifs pré-spécifiés au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats et en particulier par le fait que les différences minimales importantes cliniquement pertinentes n'ont pas été discutées a priori,
- et du caractère exploratoire de cette analyse compte tenu de la séquence hiérarchique rompue.

La qualité de vie a également été analysée à l'aide du questionnaire spécifique PPEQ (Porphyria Patient Experience Questionnaire) et des questionnaires génériques PGIC (patient Global Impression of Change) et EQ-5D-5L (EuroQoL à 5 dimensions). Ces critères sont des critères de jugement secondaire exploratoires dont les analyses ont été réalisées sans contrôle de l'inflation du risque alpha.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Etude ENVISION (ALN-AS1-003)

##### ► Population de tolérance

La population de tolérance (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement selon le traitement effectivement reçu) était constituée de 94 patients (48 patients dans le groupe givosiran et 46 patients dans le groupe placebo).

##### ► Evénements indésirables (EI)

Durant la période des 6 premiers mois de traitement en double aveugle, le pourcentage de patients ayant eu au moins 1 EI a été de 80,4 % des patients du groupe placebo (n = 37) et de 89,6 % des patients du groupe givosiran (n = 43).

Les événements indésirables les plus fréquents (> 5 % des patients dans un des deux groupes) sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous.

**Tableau 4. Evénements indésirables les plus fréquents durant les 6 mois de traitement en double aveugle (étude ENVISION ; population de tolérance ; 31 janvier 2019)**

	Groupe placebo (N = 46) n (%)	Groupe givosiran (N = 48) n (%)
Nausée	5 (10,9)	13 (27,1)
Réactions au site d'injection	0	8 (16,7)
Céphalée	7 (15,2)	6 (12,5)
Insuffisance rénale chronique	0	5 (10,4)
Fatigue	2 (4,3)	5 (10,4)
Douleur abdominale	3 (6,5)	4 (8,3)
Augmentation des ALAT	1 (2,2)	4 (8,3)
Rhinopharyngite	3 (6,5)	4 (8,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (6,5)	4 (8,3)
Augmentation des ASAT	1 (2,2)	3 (6,3)
Asthénie	4 (8,7)	3 (6,3)
Constipation	2 (4,3)	3 (6,3)
Occlusion du dispositif	1 (2,2)	3 (6,3)
Infection liée au dispositif	3 (6,5)	3 (6,3)
Diminution du débit de filtration glomérulaire	0	3 (6,3)
Rash	0	3 (6,3)
Infection dentaire	1 (2,2)	3 (6,3)
Infection des voies urinaires	6 (13,0)	3 (6,3)
Vertige	3 (6,5)	2 (4,2)
Vomissement	5 (10,9)	2 (4,2)
Anxiété	3 (6,5)	1 (2,1)
Douleur dorsale	4 (8,7)	1 (2,1)
Augmentation des lipases	3 (6,5)	1 (2,1)
Myalgie	3 (6,5)	1 (2,1)
Fièvre	6 (13,0)	1 (2,1)
Dyspepsie	4 (8,7)	0
Hypoesthésie	4 (8,7)	0

Parmi les EI qui ont été rapportés à une fréquence plus élevée (différence  $\geq 5$  %) dans le groupe givosiran par rapport au groupe placebo, il a été principalement noté des nausées (27,1 vs 10,9 %) et des réactions au site d'injection (16,7 vs 0 %) ainsi que de la fatigue (10,4 vs 4,3 %), une insuffisance rénale chronique (10,5 vs 0 %), la diminution du débit de filtration glomérulaire (6,3 vs 0 %), des rashes (6,3 vs 0 %) et une augmentation des ALAT (8,3 vs 2,2 %).

Les EI qui ont été rapportés à une fréquence supérieure dans le groupe placebo ont été de la fièvre (13,0 vs 2,1 %), la dyspepsie (8,7 vs 0 %), une hypoesthésie (8,7 vs 0 %), des douleurs dorsales (8,7 vs 2,1), des vomissements (10,9 vs 4,2 %), des infections urinaires (13,0 vs 6,3 %).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI sévère (grade  $\geq 3$  CTCAE) a été de 16,7 % (n = 8) dans le groupe givosiran et de 10,9 % (n = 5) dans le groupe placebo. Parmi ceux-ci seules les infections liées au dispositif ont concerné plus d'un patient du groupe givosiran (n = 2).

#### ► **Événements indésirables graves (EIG)**

Le nombre de patients ayant eu au moins un EIG pendant la période de traitement en double aveugle a été de 10 (20,8 %) dans le groupe givosiran et de 4 (8,7 %) dans le groupe placebo. Parmi les EIG rapportés chez plus d'un patient, il a été noté l'insuffisance rénale chronique (n = 2) dans le groupe givosiran et l'infection liée au dispositif (n = 2) dans le groupe placebo.

A titre informatif, le nombre de patients avec au moins un EIG considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été de 3 dans le groupe givosiran (fièvre, augmentation des ALAT et insuffisance rénale chronique). Aucun patient n'a eu un EIG considéré comme lié au traitement dans le groupe placebo.

#### ► **Arrêts et interruptions de traitements**

Durant la période des 6 premiers mois de traitement en double aveugle, le nombre de patients ayant eu un EI ayant entraîné un arrêt (définitif ou temporaire) de traitement a été de 3 patients (6,3 %) dans le groupe givosiran et de 0 patient dans le groupe placebo. Parmi ceux-ci, un EI (augmentation des ALAT) a été considéré comme un EIG lié au traitement et a entraîné l'arrêt définitif du traitement selon les règles d'arrêt de traitement prédéfinies. Les deux autres EI (élévation des transaminases et insuffisance rénale chronique) ont été considérés comme possiblement liés au traitement et ont entraîné une interruption temporaire du traitement par givosiran.

#### ► **Décès**

Aucun décès n'a été observé au cours de l'étude dans aucun des deux groupes.

#### ► **Événements d'intérêt particulier**

##### ► Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 14 (29,2 %) des patients du groupe givosiran et 6 (13,0 %) des patients du groupe placebo.

Il a été noté principalement des EI sous-cutanés (rash, rash prurigineux, dermatite de contact, eczéma et érythème) chez 18,8 % (n = 9) des patients du groupe givosiran et 4,3 % (n = 2) des patients du groupe placebo.

Dans le groupe givosiran, ces EI étaient d'intensité légère (sauf un), seuls deux ont été considérés comme possiblement liés au traitement (rashes) et aucun n'a entraîné l'arrêt ou l'interruption du traitement.

##### ► Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 12 (25 %) des patients du groupe givosiran et 0 patient du groupe placebo. Ces réactions ont été rapportés pour 7,2 % de l'ensemble des doses de givosiran administrées soit 20/279 doses. Il s'agissait principalement d'érythème (n = 8), de douleur (n = 3) et de prurit (n = 2).

Tous ces EI étaient d'intensité légère (sauf un) et aucun de ces EI n'a entraîné l'interruption ou l'arrêt du traitement.

##### ► Événements hépatiques

Des EI hépatiques ont été rapportés chez 6 patients (12,5 %) du groupe givosiran et chez 1 patient (2,2 %) du groupe placebo. Tous ces EI ont été d'intensité légère à modérée et ont été considérés comme liés au traitement (sauf un). Un patient a eu un EI hépatique d'augmentation des ALAT (environ 10xLSN) qui a été considéré comme grave et qui a conduit à l'arrêt définitif du traitement. Un autre patient a eu une augmentation des ALAT > 5xLSN qui a entraîné une interruption temporaire du traitement. En parallèle, 7 patients ont une augmentation des ASAT > 3xLSN et 5 patients ont une augmentation des ALAT > 3xLSN.

### ▸ Événements rénaux

Au cours de la période de traitement en double aveugle, 7 patients (14,6 %) du groupe givosiran et 2 patients (6,5 %) du groupe placebo ont eu des EI rénaux caractérisés par une augmentation de la créatinine et/ou une diminution du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe). La plupart des événements étaient d'intensité légère ou modérée et ont été résolus sans interruption du traitement. Les augmentations de la créatinine et/ou diminution du DFGe ont été pour la plupart transitoires avec une résolution (retour aux valeurs initiales) à la fin de la période de 6 mois de traitement en double aveugle. Aucun de ces événements n'a nécessité de traitement.

### ▸ **Immunogénicité**

Au cours de la période de 6 mois en double aveugle, sur les 46 patients du groupe placebo et 48 du groupe givosiran, seul 1 patient dans le groupe placebo et 2 patients dans le groupe givosiran ont été testés positifs aux anticorps anti-givosiran à l'inclusion. Aucun d'entre eux n'a eu une augmentation > 4 fois de ces anticorps (considérés comme non boostés par le médicament). La présence de ces anticorps n'a pas eu d'impact sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du médicament.

Parmi les patients n'ayant pas d'anticorps à l'inclusion, aucun n'a développé des anticorps pendant la période de 6 mois.

Au cours de la période d'extension en ouvert, 1 patient a développé des anticorps anti-givosiran, ce qui n'a pas eu d'impact sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du médicament.

#### **7.3.1.2 Etude ALN-AS1-002**

L'étude ALN-AS1-002 est une étude de phase I/II d'extension, menée en ouvert, multicentrique (aucun centre en France), dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme du givosiran chez les patients atteints de porphyrie aigue intermittente (PAI) ayant terminé l'étude de phase I ALN-AS1-001 (partie C).

Dans l'étude ALN-AS1-001C, les patients ont été inclus dans 4 cohortes : givosiran 2,5 mg/kg ou 5,0 mg/kg, chacun en injections trimestrielles ou mensuelles et ont été randomisés (ratio 3 :1) entre le givosiran et le placebo. Les patients ayant terminé cette étude ont donc pu entrer dans l'étude d'extension (ALN-AS1-002) et recevoir le givosiran. La dose initiale a été de 5,0 mg/kg en injections trimestrielles. Cependant, le profil de tolérance acceptable des administrations mensuelles et la diminution plus stable des taux d'ALA dans l'étude de phase I a d'abord conduit à retenir les posologies de 2,5 mg/kg ou 5 mg/kg en injections mensuelles, puis à sélectionner la dose mensuelle de 2,5 mg/kg (tolérance et efficacité sur le taux d'ALA semblables entre les doses).

Au total, l'étude d'extension a inclus 16 patients dont 4 avait été traités par placebo et 12 par givosiran dans l'étude de phase I. Tous les patients ont reçu au moins une dose de traitement. Parmi les 16 patients, 9 ont débuté le traitement à la dose de 2,5mg/kg une fois par mois et 7 à la dose de 5,0 mg/kg une fois par mois ou une fois tous les 3 mois

Le 1<sup>er</sup> patient a été inclus le 24 octobre 2016 et l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire ci-dessous a été réalisée le 19 avril 2019 (date à laquelle tous les patients ont été suivis au moins 18 mois). La durée totale prévue de traitement est de 36 mois.

### ▸ **Population de tolérance**

La population de la tolérance correspond aux patients ayant reçu au moins une administration de givosiran quelle que soit la dose. Elle était donc constituée de 16 patients.

### ▸ **Exposition au traitement**

A la date de l'analyse intermédiaire (13 décembre 2018), la durée médiane de traitement par givosiran était de 20,5 mois. Au total, 62,5 % des patients (n = 10) ont été traités pendant plus de 18 mois et seuls 2 patients (12,5 %) ont reçu le traitement pendant plus de 24 mois.

### ▸ **Événements indésirables (EI)**

A la date de l'analyse (13 décembre 2018), tous les patients ont eu au moins un EI. Les EI les plus fréquents, c'est-à-dire rapportés par au moins 4 patients (25 %), sont des douleurs abdominales (43,8 % ; n = 7), de la fatigue (43,8 % ; n = 7), des nausées (43,8 % ; n = 7), des réactions au site d'injection (62,5 % ; n = 10), des céphalées (31,3% ; n = 5), des myalgies (31,3% ; n = 5), des

rhinopharyngites (31,3% ; n = 5), des diarrhées (25,0 % ; n = 4) et une augmentation de l'INR (25,0 % ; n = 4).

Parmi les 12 patients ayant eu au moins un EI, 9 patients ont eu au moins un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Il s'agissait principalement de réactions au site d'injection (érythème, rash, prurit, œdème...).

Enfin, 6 patients (37,5 %) ont présenté au moins un EI considéré comme sévère (grade  $\geq 3$  CTCAE) pour un total de 8 EI sévères (angioedème, augmentation de l'INR, réaction anaphylactique, thrombose veine profonde, dyspnée, urticaire, fièvre et un changement d'état mental).

#### ► **Événements indésirables graves (EIG)**

Au total, 4 patients ont eu au moins 1 EIG à la date de l'analyse pour 7 EIG (dyspnée, réaction anaphylactique, thrombose veine profonde, sinusite bactérienne, colite à clostridium difficile, fièvre et un changement d'état mental). Parmi ceux-ci, seul 1 EIG a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur (réaction anaphylactique).

#### ► **Arrêts de traitements**

Le seul EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été la réaction anaphylactique considérée comme grave et liée au traitement.

#### ► **Décès**

A la date de l'analyse, aucun patient n'était décédé dans l'étude.

#### ► **Événements d'intérêt particulier**

##### ► Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 6 patients (37,5 %) caractérisées principalement par érythèmes, prurit, rash et œdèmes au site d'injection. Aucun de ces EI n'a été considéré comme sévère mais un patient a eu 2 réactions au site d'injection de sévérité modérée selon l'investigateur et qui ont entraîné l'interruption du traitement.

##### ► Réaction anaphylactique

Un seul patient a eu une réaction anaphylactique considérée comme sévère, grave et liée au traitement par l'investigateur et ayant entraîné l'arrêt du traitement.

##### ► Événements hépatiques

Des EI hépatiques ont été rapportés chez 6 patients (37,5 %). Il s'agissait d'une augmentation des transaminases, de la bilirubine ou des gamma GT. Ces EI ont été considérés comme liés au traitement mais aucun n'a été grave et n'a entraîné d'arrêt du traitement.

##### ► Pancréatites

A la date d'analyse, 1 patient a eu une augmentation de la lipase sérique. Cet EI a été de sévérité modérée et considéré comme lié au traitement. Aucun signe et symptôme clinique n'a été répertorié.

##### ► Événements rénaux

Durant l'étude, 31,3 % des patients (n = 5) ont eu un EI d'insuffisance rénale aiguë caractérisée principalement par une augmentation de la créatinine ou une diminution du débit de filtration glomérulaire. Aucun de ces EI n'a été grave, sévère ou n'a entraîné l'arrêt du traitement.

#### ► **Immunogénicité**

Au total, parmi les 16 patients de l'étude, 1 seul avait des anticorps anti-givosiran à l'inclusion mais n'a pas eu d'augmentation > 4 fois de ces anticorps (augmentation considérée comme non liée au médicament)

Parmi les autres patients, à la date d'analyse, aucun n'a développé des anticorps anti-givosiran.

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

GIVLAARI (givosiran) fait l'objet d'un PGR (version 4.0 du 23 janvier 2020) :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Aucun
<b>Risques importants potentiels</b>	- Effets hépatiques - Effets rénaux - Pancréatites obstructives
<b>Informations manquantes</b>	- Tolérance à long terme (> 3 ans) - Utilisation chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée à sévère - Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou sous dialyse - Utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes et effets sur l'issue de la grossesse - Carcinogénicité

En plus de la surveillance des risques ou informations manquantes, le PGR prévoit des mesures de minimisation des risques de routine qui comprennent la surveillance de la fonction hépatique avant l'instauration du traitement puis tous les mois pendant les 6 premiers mois de traitement, l'interruption ou l'arrêt du traitement en cas de transaminases élevées ainsi que la réintroduction du givosiran à une dose plus faible, la surveillance de la fonction rénale pendant le traitement, ainsi que l'évaluation de la balance bénéfique/risque d'un traitement par givosiran chez les femmes enceintes ou allaitantes

A noter qu'un suivi additionnel de pharmacovigilance est également mis en place par l'intermédiaire de quatre études :

- les études ALN-AS1-002 et 003 toujours en cours (dont les rapports finaux sont attendus respectivement pour février 2022 et septembre 2021),
- une étude préclinique (AS1-GLP18-007) menée chez des rats dont l'objectif est de déterminer l'effet carcinogène du givosiran administré par voie SC 1 fois par semaine pendant 104 semaines (rapport final prévu pour août 2021)
- ainsi qu'une étude observationnelle, longitudinale, prospective, menée chez environ 150 patients (adultes et adolescents) atteints de PHA, associée à un registre, et dont les objectifs sont de déterminer la tolérance à long terme du givosiran en conditions réelles d'utilisation notamment les complications liées à la grossesse et à l'allaitement (étude ELEVATE). L'étude devrait débuter au cours du premier semestre 2021. Le calendrier de disponibilité des données et d'évaluation sera à déterminer avec le PRAC.

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet

### 7.3.4 Données issues du RCP

#### « 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par givosiran sont les réactions au site d'injection (RSI, 36 %), les nausées (32,4 %) et la fatigue (22,5 %). Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été une élévation des transaminases (0,9 %) et une réaction anaphylactique (0,9 %). [...]

##### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

[...]

**Tableau 1 : Effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique	Peu fréquent
	Hypersensibilité	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Très fréquent
Affections hépatobiliaires	Élévations des transaminases	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash <sup>a</sup>	Très fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Diminution du débit de filtration glomérulaire <sup>b</sup>	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection	Très fréquent
	Fatigue	Très fréquent

<sup>a</sup> Inclut prurit, eczéma, érythème, rash, rash prurigineux, urticaire.

<sup>b</sup> Inclut créatinine sanguine augmentée, débit de filtration glomérulaire diminué, insuffisance rénale chronique (diminution du DFGe), insuffisance rénale.

### Description des effets indésirables sélectionnés

#### *Tests de la fonction hépatique*

Au cours de l'étude contrôlée contre placebo, 7 patients (14,6 %) traités par givosiran et un patient (2,2 %) sous placebo ont présenté une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) à plus de 3 fois supérieure à la LSN. Chez 5 patients traités par givosiran, les élévations des transaminases se sont résolues avec la posologie en cours de 2,5 mg/kg. Conformément au protocole, un patient (atteint de porphyrie variegata) présentant un taux d'ALT plus de 8 fois supérieur à la LSN a arrêté le traitement et un patient présentant un taux d'ALT plus de 5 fois supérieur à la LSN a interrompu le traitement et a repris l'administration à la dose de 1,25 mg/kg. Les élévations de l'ALT chez ces deux patients se sont résolues.

#### *Réactions au site d'injection*

Au cours des études cliniques contrôlées contre placebo et en ouvert, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 36 % des patients, ont généralement été de sévérité légère à modérée, la plupart transitoires et résolues sans traitement. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont inclus érythème, douleur et prurit. Des réactions au site d'injection sont survenues dans 7,8 % des injections et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Trois patients (2,7 %) ont présenté des réactions « de rappel », transitoires et uniques d'érythème à un site d'injection précédant suite à l'administration ultérieure d'une dose.

#### *Immunogénicité*

Au cours des études cliniques contrôlée contre placebo et en ouvert, 1 des 111 patients présentant une PHA (0,9 %) a développé des anticorps anti-médicaments (AAM) au cours du traitement par givosiran. Les titres d'AAM ont été faibles et transitoires, sans aucune preuve d'impact sur les profils d'efficacité clinique, de sécurité, pharmacocinétique ou pharmacodynamique du traitement. »

## **07.4 Données d'ATU**

En France, GIVLAARI (givosiran) est disponible dans le cadre d'ATU nominatives depuis juillet 2019 et dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication : « *traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus après avis d'un centre de référence* » depuis le 16 mars 2020.

A la date de l'évaluation, 15 patients ont été traités dans le cadre d'une ATU nominatives et/ou inclus dans l'ATU de cohorte. Aucun rapport d'ATU n'est disponible à cette date et aucune donnée d'efficacité ou de tolérance n'a été fournie par le laboratoire.

## 07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription aux collectivités de la spécialité **GIVLAARI (givosiran) 189 mg/1 mL, solution injectable**, dans le traitement des patients de 12 ans et plus atteints de porphyrie hépatique aiguë (PHA) repose sur les résultats de l'étude pivot ENVISION. Cette étude phase III, randomisée, menée en double aveugle, a comparé GIVLAARI (givosiran) au placebo chez des patients adultes atteints de PHA.

Au total, 94 patients ont été randomisés dans cette étude selon un ratio 1:1 et ont reçu au moins une dose de traitement (46 dans le groupe placebo et 48 dans le groupe givosiran) correspondant à la population générale (FAS).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes. Il s'agissait en grande majorité de femmes (89,4 %), d'origine caucasienne (78 %) et d'âge moyen environ 39 ans. A noter qu'aucun adolescent (12 – 18 ans) n'a été inclus dans cette étude et qu'un seul patient était âgé de > 65 ans. Les patients étaient atteints de porphyrie aiguë intermittente (PAI) dans près de 95 % des cas (n = 89, 43 dans le groupe placebo et 46 dans le groupe givosiran, correspondant à la population FAS<sub>PAI</sub> pour l'analyse du critère de jugement principal). A noter que seuls 1 et 2 patients étaient respectivement atteint de PV et de CH. Il s'agissait d'une maladie ancienne diagnostiquée depuis 10 ans en moyenne, de risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable (83 %) avec un nombre médian sur les 6 mois précédant l'inclusion de 3 crises sévères (c'est-à-dire ayant nécessité une hospitalisation, une visite médicale d'urgence ou l'utilisation d'hémine IV à domicile), soit un taux annualisé médian de 8 crises. Dans plus de 40 % des cas, les patients recevaient à l'inclusion une prophylaxie par hémine humaine et plus de 52 % des patients avaient des symptômes chroniques (hors crises) nécessitant la prise chronique d'opioïdes (28,7 %).

Le traitement par givosiran était administré en injection sous-cutanée à la dose de 2,5 mg/kg une fois par mois conformément à la posologie validée par son AMM, pendant les 6 premiers mois de traitement en double aveugle. Aucune modification de dose n'était autorisée pendant cette période sauf en cas d'augmentation des ALAT > 3 LSN (diminution à 1,25 mg/kg). A l'issue des 6 premiers mois de traitement les patients pouvaient poursuivre le traitement par givosiran (dose mensuelle de 2,5 mg/kg ou 1,25 mg/kg) dans une phase d'extension en ouvert (OLE).

A noter enfin que l'utilisation d'hémine humaine en prophylaxie des crises aiguës n'était pas autorisée dans l'étude.

### ► Efficacité

Le critère de jugement principal composite d'efficacité était le taux annualisé de crises (TAC) de porphyrie sévères (crises nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou l'administration d'hémine IV à domicile) chez les patients atteints de PAI, au cours de la période de 6 mois en double aveugle. A l'issue de cette période, le TAC moyen a été de 3,22 (IC<sub>95%</sub> [2,25 ; 4,59]) dans le groupe givosiran versus 12,52 (IC<sub>95%</sub> [9,35 ; 16,76]) dans le groupe placebo, soit une différence annuelle de 9,33 crises, statistiquement significative en faveur du groupe givosiran (RR = 0,26 ; IC<sub>95%</sub> [0,16 ; 0,41] ; p < 0,0001 ; seuil de significativité prédéfini de 0,049).

Au total, 7 patients du groupe placebo et 23 patients du groupe givosiran n'ont eu aucune crise aiguë et la majorité des crises étaient des crises nécessitant une hospitalisation ou une visite médicale urgente (88,7 % dans le groupe placebo et 96,4 % dans le groupe givosiran). A noter également que le pourcentage de crises nécessitant une hospitalisation était plus élevé dans le groupe givosiran (51,8 % vs 23,9 %) à l'inverse de celles nécessitant une visite médicale urgente (44,6 % vs 64,8 %). A titre exploratoire, l'ensemble des analyses de sensibilité et des analyses en sous-groupe ont été en faveur du groupe givosiran et donc cohérentes avec l'analyse principale.

Les résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés ont confirmé la supériorité statistique du givosiran par rapport au placebo sur la réduction du TAC sévères dans la population de patients atteints de PHA (PAI, CH et PV). Ils ont démontré également sa supériorité sur la diminution des taux urinaires d'ALA et PBG à 3 et 6 mois, sur le taux annualisé de jours d'administration d'hémine ainsi que sur les scores hebdomadaires moyens de douleur (questionnaire BPI-SF). La différence entre les groupes en termes de variation de la fatigue (score

BFI-SF) par rapport à l'inclusion n'était pas statistiquement significative au seuil alpha prédéfini de 0,049. Compte tenu de l'interruption de la séquence hiérarchique, l'efficacité du givosiran sur, sur les nausées ainsi que sur la composante physique de la qualité de vie (questionnaire SF-12 PCS), n'a pu être établie.

La qualité de vie a également été analysée à l'aide de questionnaires spécifiques et génériques en tant que critères de jugement secondaires exploratoires. Aucune conclusion ne peut être tirée des résultats compte tenu de l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha.

#### ► Tolérance

Les données de tolérance ont rapporté des pourcentages d'EI (89,6 % vs 80,4 %), d'EI sévères (16,7 % vs 10,9 %), d'EIG (20,8 % vs 8,7 %) et d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (6,3 % vs 0 %) plus importants dans le groupe givosiran par rapport au placebo dans l'étude ENVISION. Parmi les EI les plus fréquents, il a été principalement noté chez les patients traités par givosiran, une altération de l'état général (nausées, céphalées, fatigue), des réactions au site d'injection, des EI rénaux (insuffisance rénale chronique, diminution du débit de filtration glomérulaire) ainsi que des EI hépatiques (augmentation des transaminases).

Parmi les EIG et les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement dans les études, les plus fréquents ont été des élévations des transaminases, des atteintes rénales chroniques et des réactions anaphylactiques.

Enfin, aucun patient n'a eu un EI ayant entraîné le décès et un seul patient a développé des anticorps anti-givosiran sans preuve d'un impact clinique de ces derniers.

A noter que de rares cas de pancréatites aiguës obstructives ont également été rapportés lors du développement clinique du givosiran mais n'ont pas été retrouvés dans l'étude ENVISION, à l'exception d'élévation de la lipase sérique. Ce risque est suivi dans le cadre du PGR du médicament en tant que risque important potentiel.

#### ► Discussion

Au total, 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) durant les 6 premiers mois de traitement, avec une quantité d'effet jugée importante et cliniquement pertinente (critère de jugement principal ; 3,22 vs 12,52 crises ; RR = 0,26 ; IC<sub>95%</sub> [0,16 ; 0,41] ; p < 0,0001), dans une étude randomisée, menée en double aveugle chez 94 patients adultes atteints de PHA sévères,
- de la démonstration de la supériorité du givosiran par rapport au placebo sur les taux d'ALA et de PBG à 6 mois, sur l'administration d'hémine pour le traitement étiologique des crises aiguës ainsi que sur la douleur (critères de jugement secondaire hiérarchisés),
- du maintien de cette efficacité à 12 mois dans la phase d'extension en ouvert de cette étude,
- de la démonstration de l'absence de différence sur la fatigue rapportée par les patients, et de l'absence de démonstration sur les autres critères de jugements secondaires hiérarchisés (nausées et composante physique de la qualité de vie) en raison de la rupture de la séquence hiérarchique,
- de la transposabilité des résultats à la pratique qui n'est pas complètement assurée considérant :
  - que les données avec le givosiran sont très limitées voire inexistantes chez les patients atteints de PV, CH et DALAD, bien que ces porphyries appartiennent aux critères d'inclusion de l'étude ENVISION et que l'efficacité du traitement semble être extrapolable compte tenu de la physiopathologie des crises et du mécanisme d'action du givosiran,
  - l'absence de patients adolescents (entre 12 et 18 ans),
  - l'inclusion de patients atteints uniquement de formes sévères de porphyrie, caractérisées notamment par des crises récurrentes nécessitant l'utilisation d'hémine en prophylaxie et des douleurs chroniques dans plus de la moitié des cas,
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (> 12 mois de traitement),

- l'absence de démonstration d'une efficacité sur les douleurs neuropathiques chroniques présentes inconstamment dans les PHA mais retrouvées chez une majorité de patients ayant des crises aiguës récurrentes (52 % des patients de l'étude),
- l'absence de démonstration de l'effet du givosiran sur la qualité de vie des patients compte tenu du caractère exploratoire des analyses et de l'absence d'objectif prédéfini au protocole,
- du profil de tolérance principalement marqué par des réactions au site d'injection, des réactions anaphylactiques, des atteintes rénales chroniques, et des augmentations des transaminases, graves dans certains cas et pouvant entraîner l'arrêt du traitement,

il est attendu un impact supplémentaire de GIVLAARI (givosiran) sur la morbidité associée aux PHA, notamment sur le nombre crises aiguës de porphyries. En conséquence, GIVLAARI (givosiran) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié.

## 07.6 Programme d'études

A la date de l'évaluation, aucune étude susceptible de donner lieu à une extension d'indication ou une modification de la population de GIVLAARI (givosiran) n'est en cours dans l'indication des porphyries aiguës hépatiques ou dans toute autre indication.

A noter néanmoins qu'une étude observationnelle, longitudinale, prospective (étude ELEVATE – ALN-AS1-006) associée à un registre est prévue dans le cadre des mesures additionnelles de minimisation des risques du PGR. Cette étude devrait être menée chez environ 150 patients (adultes et adolescents) atteints de PHA, avec pour objectifs de caractériser l'histoire naturelle et la prise en charge en pratique clinique des PHA, d'évaluer la tolérance en conditions réelles d'utilisation et à long terme du givosiran, et d'obtenir des données chez les populations particulières, notamment chez les patients de 12 à 18 ans ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes. L'étude devrait débuter au cours du premier semestre 2021. Le calendrier de disponibilité des données et d'évaluation sera à déterminer avec le PRAC.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>15,16,17</sup>

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 ( $\geq 4$  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 de GIVLAARI (givosiran) dans la stratégie thérapeutique :**

#### **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 (principaux 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 ( $\geq 2$  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 chez 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.

Cette population correspond aux patients ayant des crises récurrentes ( $\geq 4$  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 appartenaient 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.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 09.1 Service Médical Rendu

► Les porphyries hépatiques aiguës sont des affections héréditaires rares pouvant conduire à l'apparition de symptômes neurologiques graves, parfois irréversibles et potentiellement mortels. Les crises aiguës récurrentes sont invalidantes et entraînent une altération majeure de la qualité de vie.

► Il s'agit d'un traitement prophylactique des crises aiguës de porphyries.

► Sur la base des données disponibles avec un suivi de 12 mois, le rapport efficacité/effets indésirables de GIVLAARI (givosiran) est important chez les patients adultes atteints de PHA et ayant des crises aiguës sévères et récurrentes. Le rapport efficacité/effet indésirable n'est pas établi dans les autres situations de l'AMM, notamment chez les patients de 12 à 18 ans. Des données à plus long terme sont attendues.

► Il n'existe aucune alternative médicamenteuse à GIVLAARI (givosiran) en prophylaxie des crises aiguës associées aux porphyries hépatiques aiguës (cf. paragraphe 05 du présent avis).

► GIVLAARI (givosiran) est un traitement de porphyries hépatiques aiguës (PHA) uniquement chez 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 (cf. paragraphe 08 du présent avis). Le médicament n'a pas de place dans les autres situations cliniques et chez les patients âgés de 12 à 18 ans.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie en termes de morbidité et de la qualité de vie, notamment chez les patients ayant des crises aiguës récurrentes,
- de la faible prévalence des porphyries hépatiques aiguës (PHA),
- de l'absence d'alternatives thérapeutiques à GIVLAARI (givosiran) en prophylaxie des crises aiguës associées aux PHA et donc du besoin médical considéré comme non couvert dans cette situation,
- de la démonstration de la supériorité du givosiran par rapport au placebo à 6 mois sur le nombre de crises aiguës sévères de porphyries, les taux d'ALA et de PBG, sur l'administration d'hémine pour le traitement étiologique des crises aiguës ainsi que sur la douleur et du maintien de cette efficacité à 12 mois,
- de l'amélioration attendue du parcours de soins et de vie compte tenu de la diminution importante du nombre de crises aiguës de porphyries, des douleurs, des complications et des hospitalisations associées, de la suppression des administrations d'hémine IV en prophylaxie des crises et des risques associés, et donc d'une amélioration de la qualité de vie attendue malgré le caractère exploratoire de ces analyses dans l'étude,
- de la réponse partielle au besoin médical non couvert identifié,

GIVLAARI (givosiran) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GIVLAARI (givosiran) est :**

- **important uniquement pour les patients âgés de plus de 18 ans, atteints de porphyries hépatiques aiguës (PHA) 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.**

- **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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, faute de données.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients âgés de plus de 18 ans, atteints de porphyries hépatiques aiguës (PHA) 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.

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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.

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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) durant les 6 premiers mois de traitement, avec une quantité d'effet jugée importante et cliniquement pertinente (critère de jugement principal ; 3,22 vs 12,52 crises ; RR = 0,26 ; IC<sub>95%</sub> [0,16 ; 0,41] ; p < 0,0001), chez des patients adultes atteints de PHA et ayant des crises aiguës récurrentes dans une étude de phase III randomisée en double-aveugle,
- du maintien de cette efficacité à 12 mois dans les données de suivi
- de l'absence d'alternative thérapeutique permettant de prévenir les crises porphyriques aiguës et donc du besoin médical considéré comme non couvert dans cette situation,

et malgré :

- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (> 12 mois de traitement) et,
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie des patients compte tenu du caractère exploratoire des analyses,

la commission de la Transparence considère que GIVLAARI (givosiran) apporte une amélioration du service médical rendu importante (**ASMR II**) dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints de porphyrie hépatique aiguë (PHA).

## 010 POPULATION CIBLE

La population cible de GIVLAARI (givosiran) est représentée par les patients adultes atteints de PHA (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, coproporphyrine héréditaire et déficit en acide delta-aminolévulinique déhydratase) 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'inclusion de l'étude ENVISION.

Cette population est représentée par les patients atteints de crises aiguës récurrentes (c'est-à-dire avec  $\geq 4$  crises aiguës par an).

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence de ces patients n'a été retrouvée.

Selon les données Orphanet, la prévalence des PAI en Europe est estimée à 1/75 000 personnes<sup>18,25</sup>.

Après extrapolation à la population française<sup>26</sup>, et malgré les limites de cette estimation (non-exhaustivité des centres, projections...), 702 seraient atteints de PAI en France en 2020.

Selon une étude rétrospective basée sur les informations collectées par le CRMR entre 1974 et 2015<sup>27</sup>, 7,6 % des patients PAI symptomatiques ont des crises récurrentes, correspondant à 54 patients récurrents en France.

Compte tenu de la répartition des types de PHA dans l'étude ENVISION (95 % des patients étaient atteints de PAI), le nombre de patients atteints de porphyrie hépatique non-PAI (porphyrie variegata, coproporphyrurie héréditaire et déficit en acide delta-aminolévulinique déshydratase) est estimé à 3 patients.

**La population cible prévalente de GIVLAARI (givosiran) est donc estimée au maximum à 60 patients.**

La commission précise que compte tenu de la rareté de la maladie et du peu d'informations disponibles, cette estimation pourra être réévaluée sur la base de nouvelles données robustes françaises qui pourraient être générées.

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Demandes particulières à la prise en charge

Compte tenu de la complexité du diagnostic et de la prise en charge de ces maladies, 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 figurant dans le RCP (rubriques 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP).

### ► Demandes de données

Compte tenu du recul actuellement limité à 12 mois de traitement, la Commission souhaite être destinataire des résultats actualisés de la phase d'extension à long terme OLE de l'étude ENVISION ainsi que des résultats de l'étude observationnelle ELEVATE (le calendrier de disponibilité des résultats doit être déterminé avec l'EMA). Sur la base de ces résultats, elle jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

<sup>25</sup> Orphanet. Porphyrie aigue intermittente. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=79276#:~:text=La%20porphyrie%20aigu%C3%AB%20intermittente%20\(PAI.neuro%20Dvisc%C3%A9rales%20sans%20signes%20cutan%C3%A9s.](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=79276#:~:text=La%20porphyrie%20aigu%C3%AB%20intermittente%20(PAI.neuro%20Dvisc%C3%A9rales%20sans%20signes%20cutan%C3%A9s.)

<sup>26</sup> INSEE. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2020, France. Bilan démographique 2019. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>

<sup>27</sup> Schmitt C. et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *Journal of Internal Medicine*, 2018, 284; 78–91.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 27 mai 2020 Date d'adoption : 3 juin 2020 Date d'examen des observations écrites : 24 juin 2020
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	GIVLAARI 189 mg/1 mL, solution injectable 1 flacon en verre de 1 mL (CIP : 34009 550 722 7 0)
Demandeur	ALNYLAM FRANCE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 2 mars 2020  Plan de gestion des risques (PGR) européenne avec suivi additionnel de pharmacovigilance par l'intermédiaire (cf. paragraphe 7.3.2 du présent avis) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• des études ALN-AS1-002 et 003 toujours en cours,</li> <li>• d'une étude préclinique (AS1-GLP18-007) dont l'objectif est de déterminer l'effet carcinogène du givosiran</li> <li>• d'une étude observationnelle, longitudinale, prospective (ELEVATE) dont les objectifs sont de déterminer la tolérance à long terme du givosiran en conditions réelles d'utilisation ainsi que l'évaluation des complications liées à la grossesse et à l'allaitement.</li> </ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date octroi du statut) : 29 août 2016 ATU nominatives depuis juillet 2019 et ATU de cohorte depuis le 16 mars 2020 dans l'indication : « <i>traitement de la porphyrie hépatique aigüe (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus après avis d'un centre de référence</i> ». Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament dont l'instauration doit être supervisée par un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge de la porphyrie (cf. rubrique 4.2 du RCP).
Code ATC	A16AX16

# 013 ANNEXES

## Annexe 1 : Analyses en sous-groupe du critère de jugement principal composite (étude ENVISION ; population FAS<sub>AIP</sub> ; 31 janvier 2019)

