

INDICATION AMM

• **Traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés ≥ 12 ans**

AMM européenne

■ 02/03/2020

Médicament ayant fait l'objet d'une ATUc dans l'indication « traitement de la PHA chez les adultes et les adolescent âgés de 12 ans et plus après avis d'un centre de référence ». (début ATUc : 24/02/2020 - Fin ATUc : 06/08/2020).

Avis HAS/CT

■ [24/06/2020](#)

Agrément aux collectivités

■ [17/09/2021](#) (uniquement PHA, patients ≥ 18ans, maladie active = indication plus restreinte que l'indication AMM)

Liste en sus

■ [17/09/2021](#) (uniquement PHA, patients ≥ 18ans, maladie active = indication plus restreinte que l'indication AMM)

SMR important, ASMR II (importante) uniquement pour les patients ≥ 18 ans, atteints de 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 (restriction par rapport AMM européenne).

SMR insuffisant dans les autres indications autres situations de l'AMM, à savoir 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.

Place dans la stratégie thérapeutique

- traitement des PHA uniquement pour les patients ≥ 18 ans et ayant une maladie active caractérisée par au moins 2 crises de porphyrie nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou un traitement par hémine IV à domicile, au cours des 6 mois précédents, conformément aux critères d'inclusions de l'étude ENVISION. Cela correspond aux patients ayant des crises récurrentes (≥ 4 crises par an). Pour ces patients le traitement prophylactique au long cours des crises ne doit donc plus reposer sur l'administration répétée d'hémine.
- de façon ponctuelle, 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),
- données très limitées voire inexistantes chez les patients atteints de PV, CH et DALAD¹, 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,
- efficacité sur les douleurs neuropathiques chroniques non établie.

Pertinence scientifique

► **Etude pivot ENVISION**, phase III, randomisée, double aveugle comparant givosiran (n=48, injection SC de 2,5mg/kg 1x/mois) versus placebo (n=46) ch

chez des patients adultes atteints de PHA. 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 porphyrie aiguë intermittente, 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 (IC95% [2,25 ; 4,59]) dans le groupe givosiran versus 12,52 (IC95% [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 ; IC95% [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. A noter le maintien de l'efficacité à 12 mois dans la [phase d'extension en ouvert de cette étude](#) (après 6 mois de traitement en double aveugle).

Références bibliographiques :

[Balwani M, Sardu E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, Bissell DM, Bonkovsky HL, Windyga J, Anderson KE, Parker C, Silver SM, Keel SB, Wang JD, Stein PE, Harper P, Vassiliou D, Wang B, Phillips J, Ivanova A, Langendonk JG, Kauppinen R, Minder E, Horie Y, Penz C, Chen J, Liu S, Ko JJ, Sweetser MT, Garg P, Vaishnav A, Kim JB, Simon AR, Gouya L; ENVISION Investigators. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2020 Jun 11;382\(24\):2289-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1913147.](#)

¹ Porphyrie Variegata (PV), Coproporphyrine Hériditaire (CH), Porphyrie de Doss ou déficit en acide delta-aminolévulinique déshydratase (DALAD).