

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
De COHORTE
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE FINAL
GIVOSIRAN 189 mg/ml, solution injectable

Période du 24 février 2020 au 08 juin 2020

I. Introduction

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 24/02/2020, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte à ALNYLAM France SAS pour Givosiran, 189 mg/ml, solution injectable dans l'indication : « *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* ». Givosiran était disponible dans le contexte de l'ATU nominative depuis le 5 juillet 2019.

L'ATU de cohorte a débuté le 16 mars 2020 et le premier patient a été inclus le 24 mars 2020.

Le givosiran est un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) à double brin, qui provoque la dégradation de l'acide ribonucléique messager ARNm de l'acide aminolevulinique synthase ALAS1 dans les hépatocytes par interférence ARN, ramenant le taux d'ARNm d'ALAS1 hépatique induit à des valeurs normales. Cela conduit à une réduction des taux circulants des précurseurs neurotoxiques acide δ -aminolévulinique (ALA) et porphobilinogène (PBG), les principaux responsables des crises et des autres manifestations de la PHA.

Une autorisation de mise sur le marché européenne a été accordée le 2 mars 2020 pour GIVLAARI® (givosiran) dans le « *traitement de la porphyrie hépatique aigüe (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans* ».

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

14 demandes d'accès ont été reçues et validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Ces demandes ont été faites par 5 médecins dans 5 centres différents.

Parmi les 14 patients inclus, 12 recevaient déjà du givosiran dans le contexte de l'ATU nominative. Le traitement a été fourni et donc initié pour les 14 patients inclus.

Les caractéristiques principales des 14 patients traités dans le cadre d'une PHA étaient les suivantes :

- Il y avait plus de femmes (n=11, 78,6 %) que d'hommes (n=3, 21,4 %) ;
- L'âge médian était de 42,5 ans (18 – 69) ;
- Tous les patients avaient une porphyrie aiguë intermittente (PAI) ;
- Un test génétique a été effectué chez 12 patients pour confirmer le diagnostic : tous avaient le gène HMBS muté ;
- L'ancienneté médiane du diagnostic initial était de 11,6 ans (2,4 – 44) ;
- Au cours des 12 mois précédents l'inclusion, le nombre médian de crises était de 8 (0 – 24). Pour 12 patients, au moins 1 de ces crises avait conduit à une hospitalisation ;

- Dans le cadre de leur PAI, 12 patients recevaient du Normosang®, un patient recevait un agoniste de LHRH et un autre patient recevait du Normosang® et de l'albumine.

Données de suivi

Parmi les 14 patients traités, 11 patients ont été considérés comme exposés au médicament en raison de la fiche d'initiation du traitement reçue. La durée médiane de suivi de ces 11 patients était de 1,9 mois (0,4 – 2,8). La dose de givosiran administrée à l'inclusion était de 2,5 mg/kg pour tous les patients. Le traitement était administré tous les mois.

Des données de suivi ont été recueillies pour 6 patients.

Une diminution de dose de 2,5 mg/kg à 1,25 mg/kg a été observée chez un patient en raison d'un effet indésirable (augmentation des lipases).

Parmi ces 6 patients, aucun n'a présenté de crise après l'inclusion dans l'ATU.

III. Données de pharmacovigilance

2 cas de pharmacovigilance reliés au traitement par givosiran ont été rapportés sur la période considérée ; tous non graves. Ces 2 cas rapportaient le même effet indésirable non grave suspecté d'être lié au givosiran : augmentation des lipases (sans aucune manifestation symptomatique). Les deux cas ont conduit à l'arrêt du traitement. Une réintroduction a été effectuée dans les deux cas avec un cas de réintroduction positive ayant conduit à une diminution de dose.

Aucun cas d'issue fatale n'a été rapporté.

Par ailleurs, au cours de cette période, un rapport de pharmacovigilance (DSUR) présentant les données de sécurité collectées du 18 février 2019 au 17 février 2020 a été publié. Sur la base des données cliniques cumulées chez les patients atteints de PHA, le rapport bénéfice/risque de givosiran reste favorable et conforte la poursuite du développement du givosiran chez ces patients.

Conclusion

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté. Les données de sécurité évaluées sont cohérentes avec le profil de sécurité connu du médicament.

L'évaluation globale du rapport bénéfice-risque de givosiran reste inchangée et favorable.