

ARN interférence

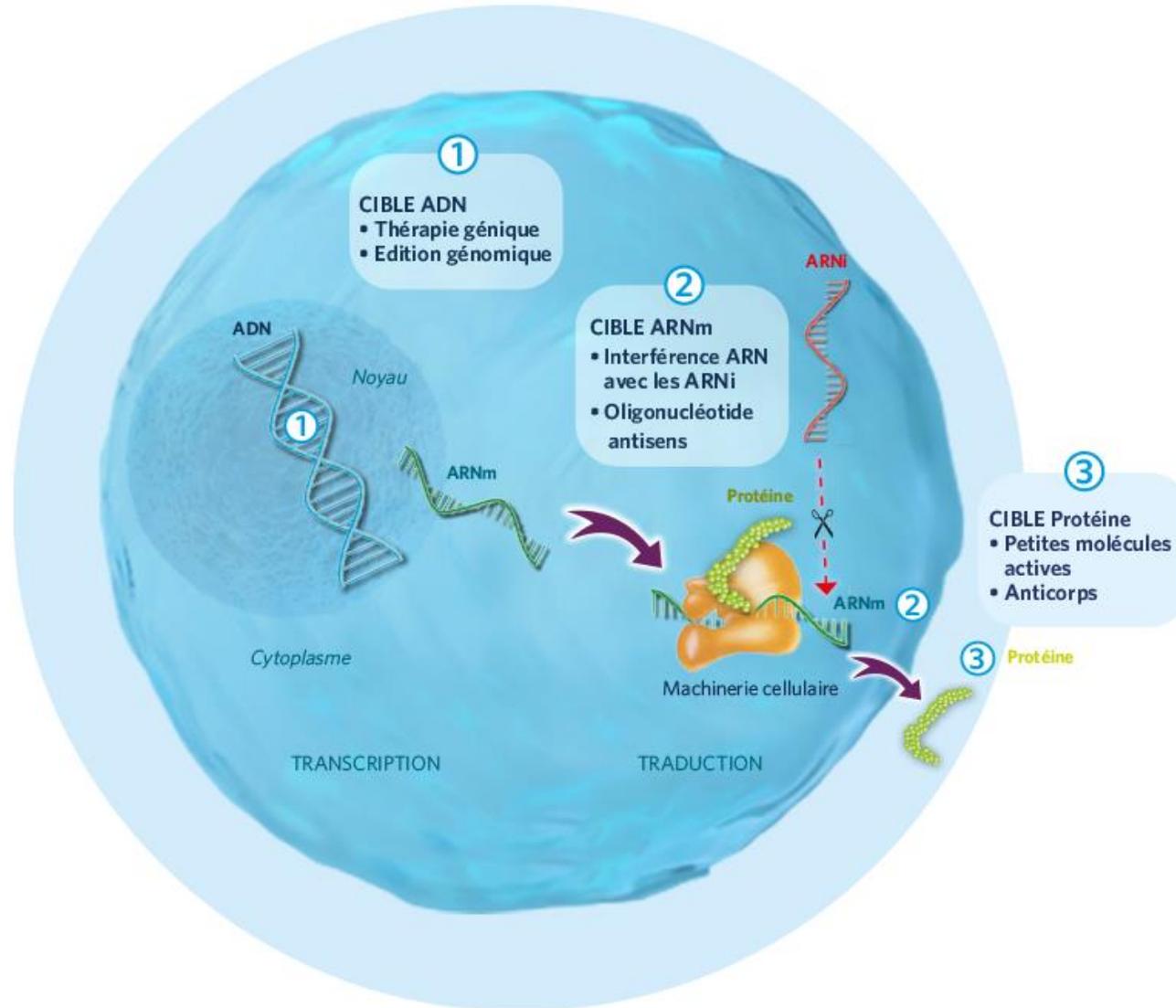
Mécanisme d'action et applications thérapeutiques

-

Porphyrie hépatique aigue

3 cibles thérapeutiques potentielles

L'ARN interférent cible l'ARN messager dans le cytoplasme des cellules

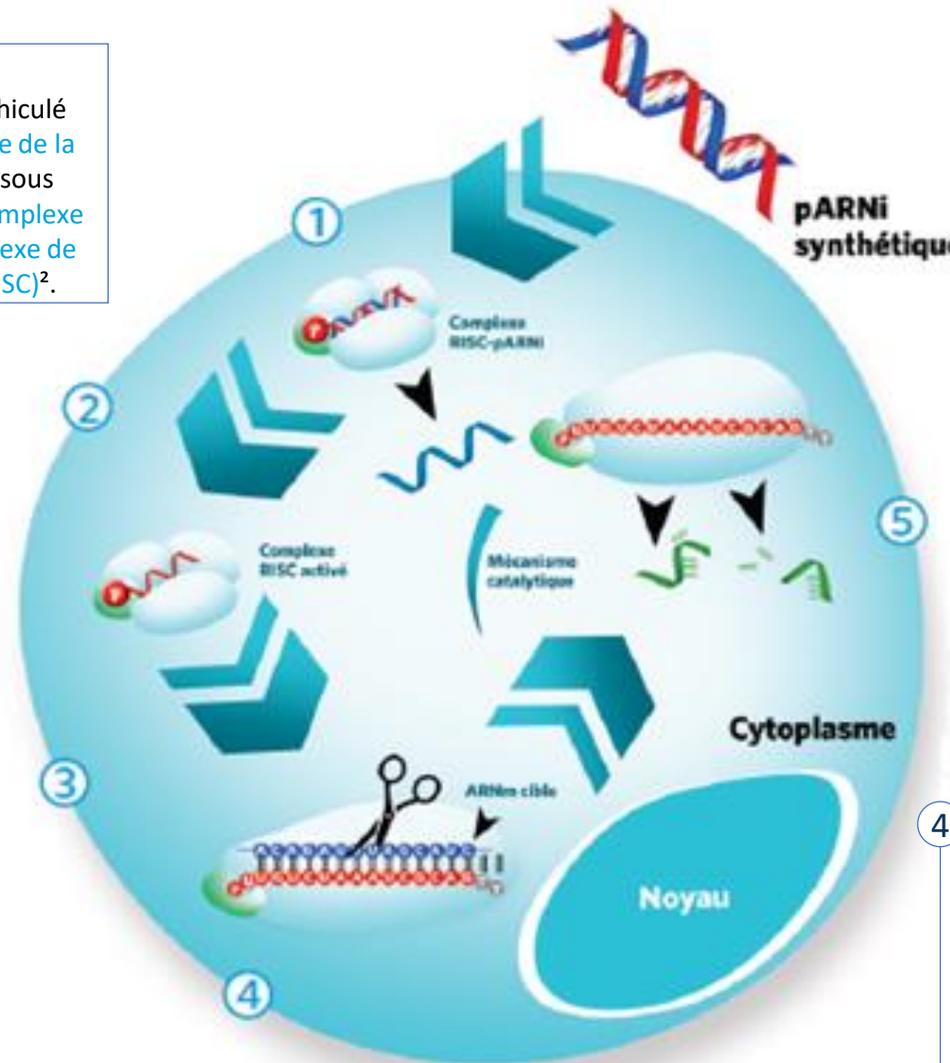


L'interférence ARN: un mécanisme physiologique régulateur

1 Incorporation
Le pARNi synthétique est véhiculé puis libéré dans le cytoplasme de la cellule, Il va être incorporé sous forme double brin dans un complexe multiprotéique appelé complexe de silençage induit par ARN (RISC)².

2 Libération du brin sens
Cela provoque le déroulement du pARNi; le complexe RISC gardera alors le simple brin fonctionnel (brin antisens) du pARNi et sera activé^{2,3}.

3 Direction vers l'ARNm cible
La séquence du brin fonctionnel de l'ARNi dirige le complexe RISC activé vers l'ARNm cible^{2,3}.



- ARN double brin, type modified RNA
- Cible un ARNm donné
- Mécanisme : RISC complex – Ago 2 + « Watson-Crick pairing »

→ Molécule de demi-vie courte (<1h), et à action ubiquitaire

5 Produits de dégradation de l'ARNm
Les produits de dégradation de l'ARNm sont libérés dans le cytoplasme^{2,3}. Ce mécanisme catalytique permet de dégrader plusieurs copies d'ARNm cibles³.

4 Clivage de l'ARNm cible
Le complexe RISC dégrade l'ARNm, stoppant ainsi la synthèse de la protéine spécifique codée par cet ARNm, et réduisant ainsi l'expression indésirable du gène^{2,3}.

3 inventions majeures au service des patients

1

PLATEFORME
permettant de
synthétiser des
ARNi
complémentaires
de l'ARNm à
dégrader

2

VECTEURS
permettant
d'amener les ARNi
spécifiquement
aux hépatocytes
avec des injections
IV ou sous-
cutanées

3

AMÉLIORATIONS
CHIMIQUES
permettant
d'allonger la durée
de diffusion des
ARNi de
l'endosome au
cytoplasme

2. Des vecteurs nécessaires au ciblage

1

PLATEFORME
permettant de
synthétiser des
ARNi
complémentaires
de l'ARNm à
dégrader

2

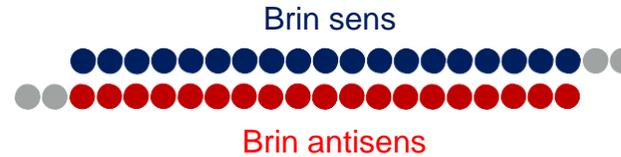
VECTEURS
permettant
d'amener les ARNi
spécifiquement
aux hépatocytes
avec des injections
IV ou sous
cutanées

3

AMÉLIORATIONS
CHIMIQUES
permettant
d'allonger la durée
de diffusion des
ARNi de
l'endosome au
cytoplasme

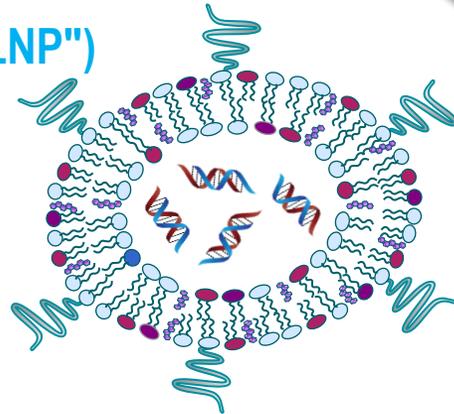
Deux solutions validées pour transporter les ARNi vers les cellules cibles

pARNi

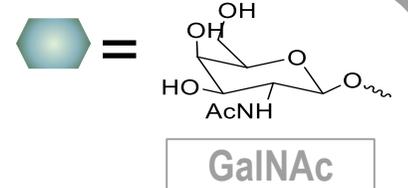


Nano Particules Lipidiques ("LNP")

- Formulation lipidique de taille ~100 nm
- pARNi encapsulé
- Ciblage efficace au foie
- Fixation aux récepteurs ApoE
- Administration IV
- Validée cliniquement



Conjugué GalNAc-pARNi



- Entité chimique unique
- Ligand GalNAc lié à un pARNi modifié
- Ciblage efficace du foie: Fixation aux récepteurs ASGPR (Recepteur asialoglycoprotéine)
- Administration SC
- Validé cliniquement

2 approches pour cibler le foie

3. Des améliorations chimiques pour espacer les injections

1

PLATEFORME
permettant de synthétiser des ARNi complémentaires de l'ARNm à dégrader

2

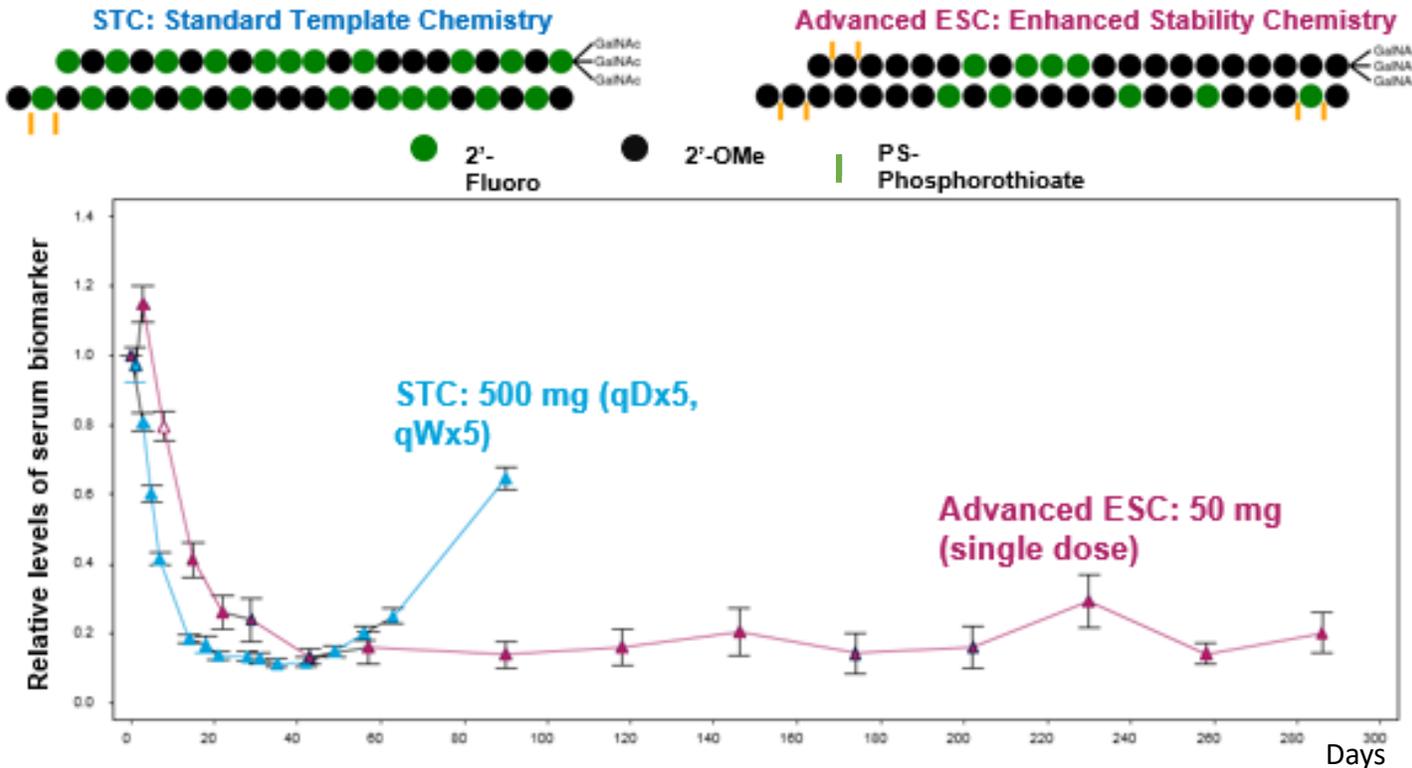
VECTEURS
permettant d'amener les ARNi spécifiquement aux hépatocytes avec des injections IV ou sous cutanées

3

AMÉLIORATIONS CHIMIQUES
permettant d'allonger la durée de diffusion des ARNi de l'endosome au cytoplasme

Améliorations chimiques permettant un allongement de la durée d'action des siRNA

Human pharmacodynamic response* of two siRNAs with the same sequence, different chemistry



Modifications chimiques pour :

- ✓ Protéger l'ARNi lors de son transport entre l'injection et l'internalisation dans les hépatocytes
- ✓ Protéger l'ARNi dans l'endosome/lysosome permettant d'allonger la durée de diffusion des ARNi du lysosome au cytoplasme

GalNac + améliorations chimiques permettent des injections SC tous les 3 à 6 mois, voire annuelle

ARNi & Oligonucléotides antisens : deux classes thérapeutiques différentes

Oligonucléotides antisens (ASO)

- ⇒ ARN ou hybride ADN, ARN simple brin.
- ⇒ Ne peut recevoir des modifications chimiques identiques aux ARNi
- ⇒ Durée d'action limitée dans le temps (hebdomadaire ou mensuelle)

Porphyrie Hépatique Aigue

Givosiran

Les porphyries, un groupe de troubles métaboliques rares résultant d'anomalies dans la biosynthèse de l'hème

La porphyrie est classée en fonction des **symptômes cliniques** et des **défauts enzymatiques** à chaque étape de la biosynthèse de l'hème¹

Hépatique Versus Erythropoïétique¹



Aiguë Versus Cutanée¹



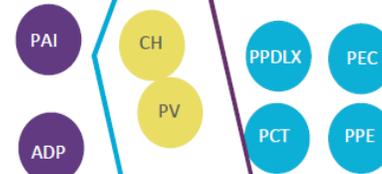
La **Porphyrie Hépatique Aiguë** englobe 4 des 8 types de porphyries^{1,3}

PHA: Symptômes neuroviscéraux aigus^{2,7}

Les symptômes de PHA sont causés par une augmentation de la concentration des intermédiaires neurotoxiques ALA et PBG qui s'accumulent en raison de déficiences d'enzymes dans la voie de biosynthèse de l'hème, entraînant des lésions du système nerveux

Porphyries cutanées : Lésions cutanées^{2,7}

Les symptômes de porphyries cutanées sont causés par une augmentation des concentrations de **porphyrines photosensibilisantes**



La CH et la PV présentent des symptômes neuroviscéraux et des lésions cutanées.⁷

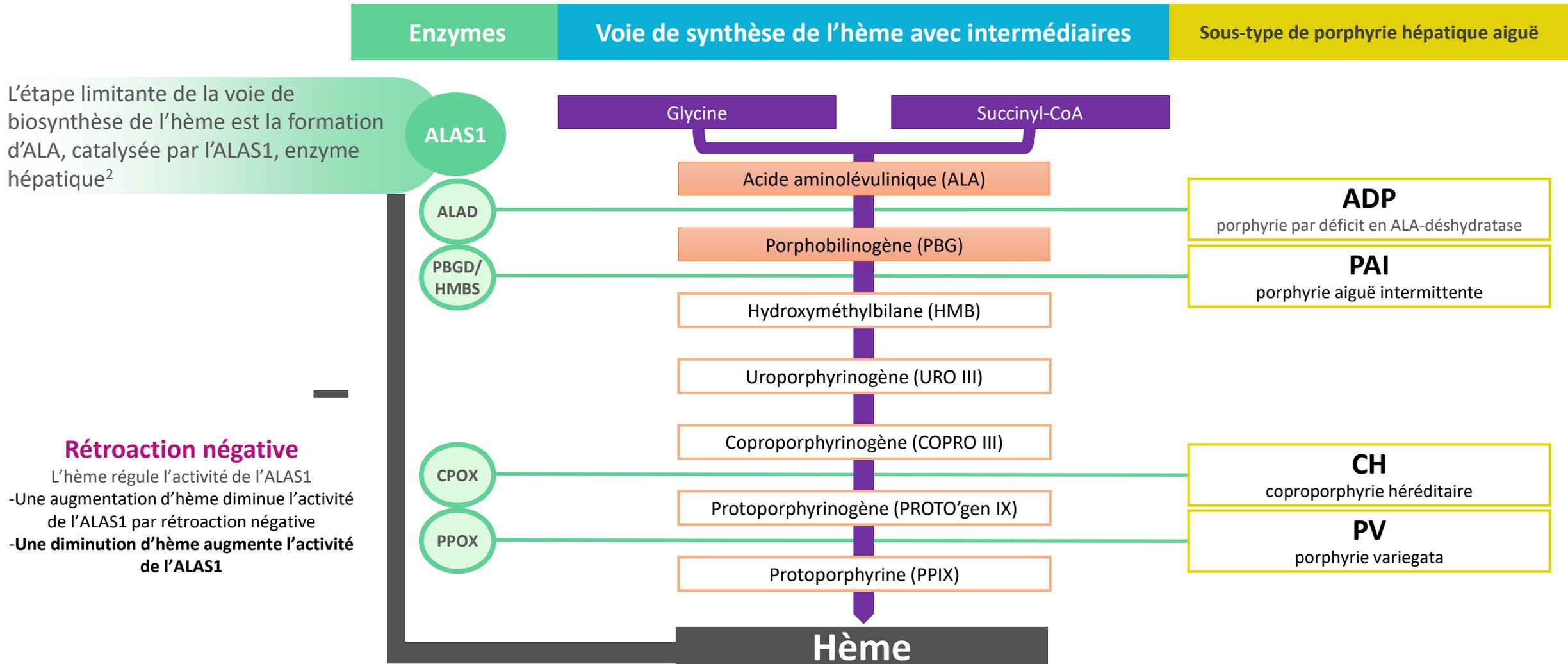
1. Ramanujam & Anderson. Curr Protoc Hum Genet 2015;86:1–26

2. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. N Engl J Med. 2017;377(9):862-872.

3. Puy H, Gouya L, Deybach J-C. Lancet. 2010;375(9718):924-937.

7. Bissell DM, Wang B. J Clin Transl Hepatol. 2015;3(1):17-26.

L' ALAS1 à l'origine des 4 PHA¹



1. Bissell DM et coll. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.

ALAS1: acide aminolévulinique synthase 1, ALAD: acide delta-aminolévulinique déshydratase, PBGD: Porphobilinogène désaminase, UROS: l'uroporphyrinogène I synthétase et l'uroporphyrinogène III cosynthétase, UROD: l'uroporphyrinogène III décarboxylase (commune aux voies I et III), CPOX: la coproporphyrinogène oxydase (mitochondriale), PPOX: la protoporphyrinogène oxydase (cytoplasmique), FECH: la ferrochélatase

La PHA se manifeste principalement chez les femmes en âge de procréer¹

Les hommes et les femmes héritent de la PHA dans les mêmes proportions, mais les **femmes (~80 %)** sont plus susceptibles de présenter des symptômes^{2,4}



Les symptômes de la PHA commencent généralement entre la

2^e et 4^e décennie de vie²



En raison de la **faible pénétrance** des sous-types de la PHA, on estime qu'environ

10-20 % des porteurs de mutations génétiques développent des symptômes⁵



La **porphyrie aiguë intermittente (PAI)** est le sous-type de PHA le plus fréquent, avec

environ 80 % des cas³

Prévalence des quatre sous-types différents de PHA :

Sous-type de PHA ¹	Prévalence
PAI (porphyrie aiguë intermittente)	~ 3 027 à 25 650 cas dans l'UE*, ⁶⁻⁸
PV (porphyrie variegata)	~ 1 642 cas dans l'UE*, ^{6,8}
CH (coproporphyrine héréditaire)	~ 12 cas au Danemark*, ^{7,9}
ADP (porphyrie par déficit en ALA-déshydratase)	6 cas de ADP signalés dans le monde entier au moment de la publication ⁷

1. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. N Engl J Med. 2017;377(9):862-872. 2. Bonkovsky HL et al. Am J Med. 2014;127:1233-41. 3. Simon A, et al. The Patient – PCOR. 2018;11:527-537. 4. Besur S et al. Metabolites. 2014;4:977-1006. 5. Ramanujam VM & Anderson KE. Curr Protoc Hum Genet. 2015;86:1-26. 6. Elder G et al. J Inherit Metab Dis. 2013;36:848-857. 7. Ramanujam V-MS, Anderson KE. Curr Protoc Hum Genet. 2015;86:17.20.1-17.20.26. 8. https://europa.eu/european-union/about-eu/figures/living_en. Consulté le 26 novembre 2019. 9. <https://www.dst.dk/en/Statistik/emner/befolkning-og-valg/befolkning-og-befolkningfremskrivning/folketal>. Consulté le 26 novembre 2019.

Les crises de PHA se manifestent notamment par une douleur abdominale sévère et diffuse^{1,2}

DOULEUR ABDOMINALE SÉVÈRE ET DIFFUSE^{1,2}



1 ou plusieurs symptômes supplémentaires^{3,4-6}

Système nerveux PÉRIPHÉRIQUE	Système nerveux CENTRAL	Système nerveux AUTONOME	CUTANÉS [§]
<ul style="list-style-type: none">Faiblesse ou douleur dans les membres	<ul style="list-style-type: none">AnxiétéDépressionInsomnieConfusion	<ul style="list-style-type: none">NauséeVomissements	<ul style="list-style-type: none">Lésions cutanées sur les zones exposées au soleil

25 à 32 % des patients atteints de PHA signalent une hyponatrémie⁷

95 %

des patients atteints de PHA signalent des **douleurs abdominales**

(similitudes avec un syndrome abdominal aigu, sans localisation spécifique)^{3,8}

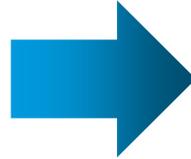
[‡] Parmi les patients atteints de crises récurrentes (> 4/an) dans une étude rétrospective de cas-témoins chez des patients avec PAI (N = 88).²

[§] Les symptômes cutanés surviennent seulement dans la CH et la PV.^{3,6}

1. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, et coll. *Am J Med.* 2014;127(12):1233-1241. 2. Neeleman PR, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis HR, et coll. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):809-817. 3. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et coll. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):439-450. 4. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. *N Engl J Med.* 2017;377(9):862-872. 5. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et coll. ; pour le Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. *Hepatology.* 2017;66(4):1314-1322. 6. Bonkovsky HL, Bissell DM, Ventura P, et coll. Affiche présentée à : American Association for the Study of Liver Diseases Liver Meeting ; 9-13 novembre 2018 ; San Francisco, CA (États-Unis). 7. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E ; et Gruppo Italiano Porfiria (Grip). *Eur J Intern Med.* 2014;25(6):497-505. 8. The acute porphyrias: a diagnostic and therapeutic challenge in internal and emergency medicine, Ventura et al, *Intern Emerg Med* (2009) 4:297-308 DOI 10.1007/s11739-009-0261-4.

La PHA se caractérise par des crises aiguës mais aussi, pour certains patients, par des symptômes chroniques qui ont un impact négatif sur la qualité de vie

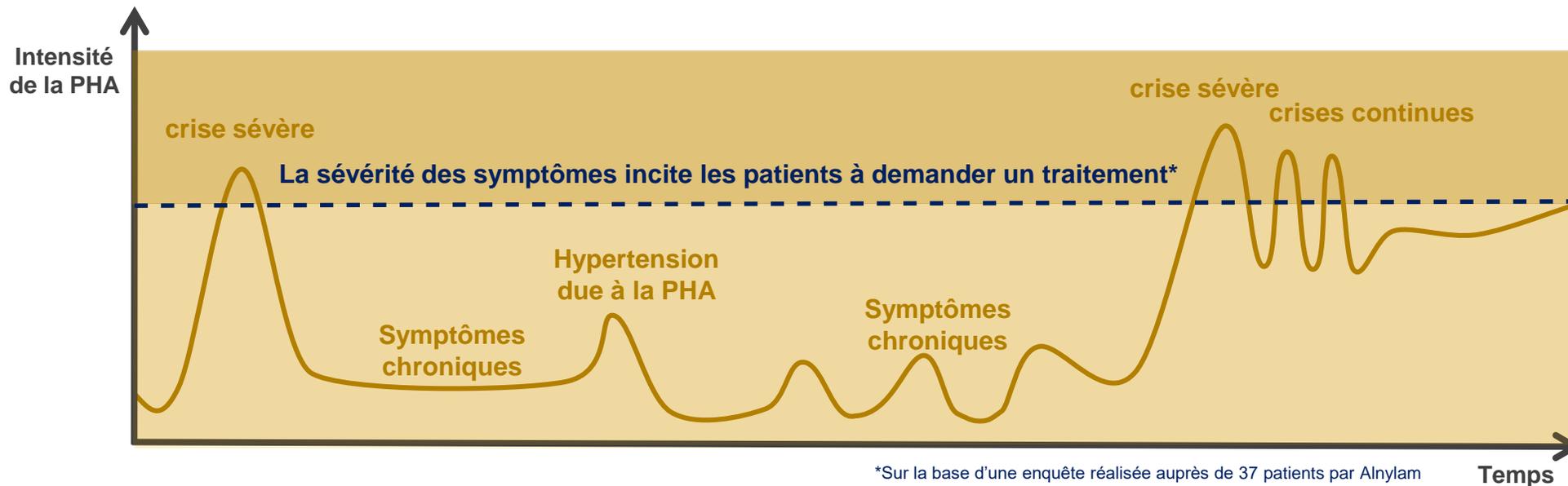
Les données cliniques émergentes indiquent que certains patients atteints de PHA ont des manifestations cliniques chroniques en dehors des crises aiguës¹



Selon deux études d'histoire naturelle :

18 % à 22 % des patients PAI

présentent des **symptômes chroniques**, le plus souvent **douleurs, faiblesse musculaire et fatigue**^{1,2}

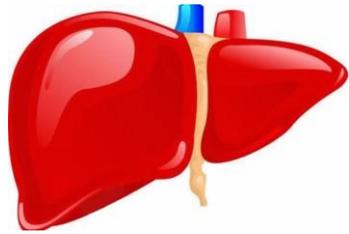


1. Simon A, et al. Patient-Centered Outcomes Research. 2018;11:527-537. (527, 528, 535)

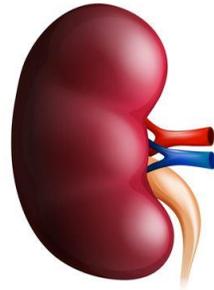
2. Andersson C, et al. J Intern Med. 2003;254:176-183. (1, 3)

*Sur la base d'une enquête réalisée auprès de 37 patients par Alnylam

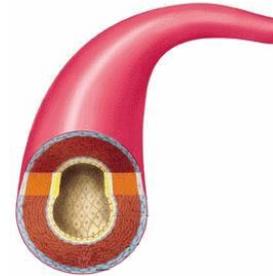
A long terme, les patients atteints de PHA présentent un risque accru de complications, notamment hépatiques et rénales



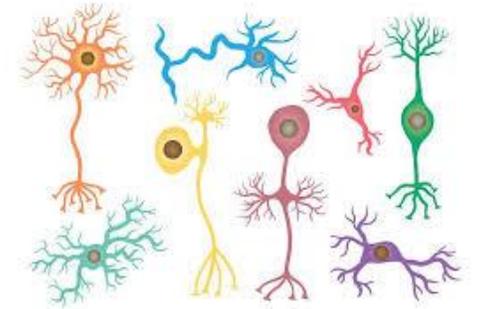
La PHA a été identifiée comme un **facteur de risque pour le cancer primitif du foie**, en particulier le **carcinome hépatocellulaire**¹ avec une incidence plus de 100 fois plus élevée par rapport à la population de référence



59 % des patients présentant une PAI symptomatique ont été observés comme atteints d'une maladie rénale chronique (DFG <60 ml/min/1,73 m²)⁴



Les patients atteints de PHA peuvent présenter un **risque accru d'hypertension chronique soutenue**^{3,5,6}



Les patients atteints de PHA peuvent développer des **douleurs chroniques** (associées à une polyneuropathie motrice axonale) qui peuvent entraîner une **dépression et une anxiété graves** nécessitant des soins psychiatriques⁶

Une **quadriplégie permanente** peut rarement survenir à la suite de crises graves⁹

DFG : Débit de filtration glomérulaire

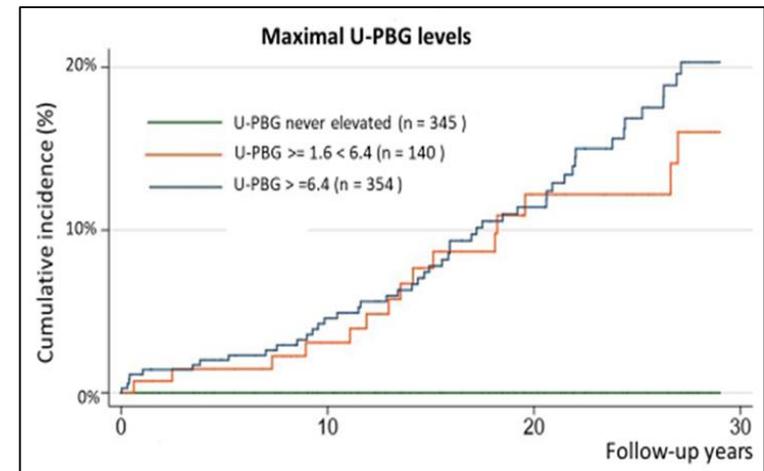
1. Peoc'h et al. Mol Genet Metab 2018;S1096-7192(18)30482-7; 2. Baravelli et al. J Intern Med 2017;282:229-40. 3. Pallet et al. Clin Kidney J 2018;11:191-7; 4. Pallet et al. Kidney Int 2015;88:386-95; 5. Stewart. J Clin Pathol 2012;65:976-80; 6. Wang et al. Hepatol Commun 2019;3:193-206; 7. Jeans Am J Med Genet 1996; 65:269-73; 8. Neeleman et al. J Inherit Metab Dis 2018;41:809-17; 9. Wikberg et al. J Intern Med; 2000;248(1):27-32.

Les précurseurs des porphyrines sont associés à un risque accru d'hépatocarcinome

- Une étude récente sur 1244 patients atteints de PHA issus du registre suédois des porphyries montre que les patients atteints de PAI présentent un risque nettement accru de cancer primaire du foie
- **Ce risque accru est associé à l'activité biochimique et clinique, mais pas à la mutation¹**

Ainsi des taux élevés de PBG urinaire sont associés à un risque accru de cancer primaire du foie¹

Category	PLC (n)	Incidence (per 1000)	Chi ² p-value
U-PBG neg, <1.6 (n=345)	0	-	-
U-PBG pos, >1.6<6.4 n=140	15	5.6	0.50
U-PBG pos, > 6.4 (n=354)	47	6.8	



1. Mattias et al, Primary liver cancer in acute hepatic porphyria: a national cohort study, Journal of Hepatology 2020 vol. 73 | S58–S98

Les précurseurs des porphyrines sont associés à un risque accru de maladie rénale chronique

Une étude portant sur les patients du registre français des porphyries (415 patients) a également démontré le rôle des précurseurs des porphyrines dans la physiopathologie de la maladie rénale chronique associée à la PAI²

Les précurseurs des porphyrines favorisent le stress du réticulum endoplasmique, l'apoptose, et des modifications phénotypiques épithéliales dans les cellules tubulaires proximales.²

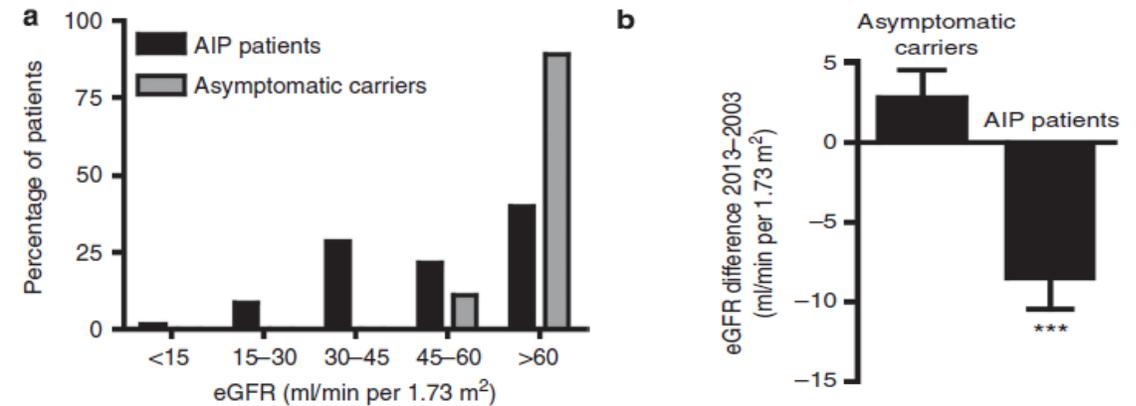


Figure 1 | Characteristics of renal function in acute intermittent porphyria (AIP) patients and asymptomatic carriers. (a) Histogram showing the distribution of the patients according to the 2013 estimated glomerular filtration rate (eGFR) levels in the 2013 cohort. (b) Histogram showing the values of the eGFR variations between 2003 and 2013, according to AIP status (AIP patients or asymptomatic carriers). eGFR is expressed as the mean \pm s.e.m. *** $P < 0.001$ compared with asymptomatic carriers using Student's t-test.

1. Pallet N, Mami I, Schmitt C, Karim Z, François A, Rabant M, Nochy D, Gouya L, Deybach JC, Xu-Dubois Y, Thervet E, Puy H, Karras A. High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. *Kidney Int.* 2015 Aug;88(2):386-95. doi: 10.1038/ki.2015.97. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25830761.

Après un diagnostic biochimique, un test génétique peut apporter une confirmation de PHA

Dosage urinaire d'ALA et de PBG



Analyse d'urine

Le moment optimal pour une analyse des urines du matin « spot » est **durant la crise**; cependant, les analyses peuvent être réalisées à tout moment s'il existe une suspicion de PHA. Les urines doivent être gardées **à l'abri de la lumière** avant le dosage^{1,3}

Tests ADN pour confirmation du diagnostic et identification des sous-types de PHA¹



Analyse de l'ADN

Différentes approches peuvent être utilisées pour traiter ou prendre en charge la PHA¹⁻²



Traitement de la crise aiguë¹

- Prise en charge rapide avec hospitalisation
- Identification et éviction des facteurs déclenchants (médicament, alcool, jeûne etc)
- Prise en charge de la douleur (morphine) et du stress (chlorpromazine)
- Hydrates de carbone (200-300 g/24h)
- Si échec des autres thérapeutiques : perfusion d'hémine humaine (Normosang®, 3-5 mg/kg/24 heures x 4 jours)
- Résolution habituelle de la crise en 3-4 jours
- Récidive et récurrence possible



Traitement symptomatique

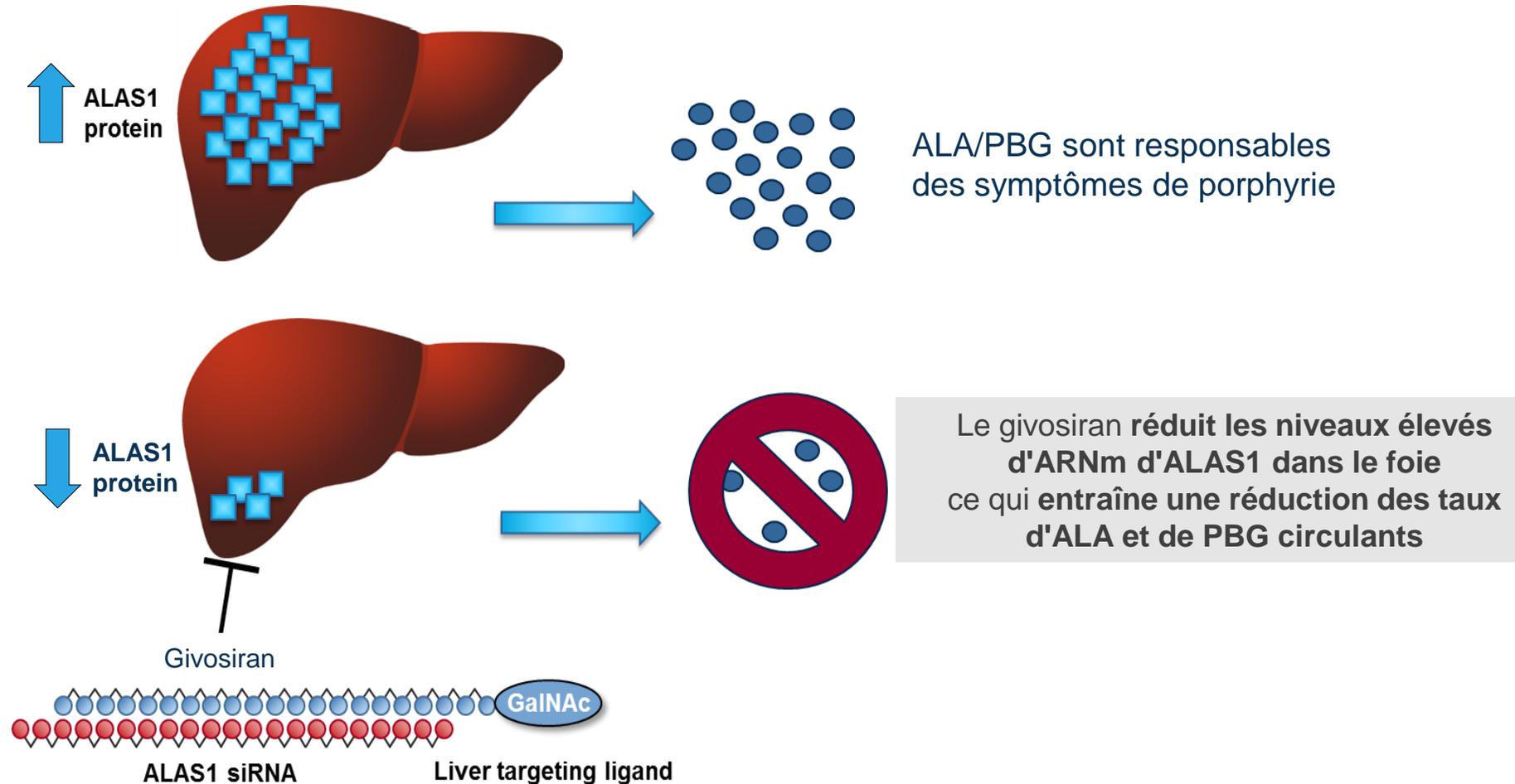
Il existe de nombreux agents thérapeutiques potentiels permettant de traiter le très grand nombre de symptômes associés à la PHA, mais qui n'ont aucun effet sur la maladie sous-jacente¹



Réduction des risques

Il existe des facteurs liés au mode de vie et d'autres soins préventifs pouvant être adoptés chez les patients atteints de PHA afin de réduire le risque de nouvelles crises²

Un nouveau traitement mis à disposition des patients : givosiran est un ARNi qui provoque la dégradation de l'ARNm de l'ALAS1 dans les hépatocytes



ENVISION est l'étude de phase III qui a supporté l'AMM de givosiran¹

Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria

M. Balwani, E. Smith, P. Venkata, P.A. Puri, C.C. Berry, G. Storz, D.M. Brissett, A.L. Borkovec, J. Wondol, K.E. Anderson, C. Parker, S.M. Stone, S.R. Sawl, J. G. Wang, P.F. Shore, P. Harper, D. Vassilios, R. Wang, J. Phillips, A. Ivanova, J.G. Langford, R. Kappas, E. Minder, Y. Hsieh, C. Peng, J. Chen, S. Liu, J.J. Kim, M.T. Sweetser, P. Garg, A. Vaidyan, B. Kim, A.R. Srinivas, and L. Givoni, for the ENVISION Investigators

ABSTRACT

BACKGROUND
 Upregulation of hepatic delta-aminolevulinic acid synthase 1 (ALAS1), with resultant accumulation of delta-aminolevulinic acid (ALA) and porphobilinogen, is central to the pathogenesis of acute attacks and chronic symptoms in acute hepatic porphyria. Givosiran, an RNA interference therapy, inhibits ALAS1 expression.

OBJECTIVE
 In this double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, we randomly assigned symptomatic patients with acute hepatic porphyria to receive either subcutaneous givosiran (2.5 mg per kilogram of body weight) or placebo monthly for 6 months. The primary end point was the annualized rate of composite porphyria attacks among patients with acute intermittent porphyria, the most common subtype of acute hepatic porphyria. Composite porphyria attacks resulted in hospitalization, an urgent health care visit, or intravenous administration of hemein at home. Key secondary end points were levels of ALA and porphobilinogen and the annualized attack rate among patients with acute hepatic porphyria, along with hemein use and daily worst pain scores in patients with acute intermittent porphyria.

DESIGN
 A total of 94 patients underwent randomization (46 in the givosiran group and 46 in the placebo group). Among the 47 patients with acute intermittent porphyria, the mean annualized attack rate was 1.3 in the givosiran group and 12.5 in the placebo group, representing a 79% lower rate in the givosiran group (P<0.001). The results were similar among the 46 patients with acute hepatic porphyria. Among the patients with acute intermittent porphyria, givosiran led to lower levels of urinary ALA and porphobilinogen, fewer days of hemein use, and fewer daily scores of pain than placebo. Key adverse events that were observed more frequently in the givosiran group were elevations in serum aminotransferase levels, changes in serum creatinine levels and the estimated glomerular filtration rate, and injection-site reactions.

CONCLUSIONS
 Among patients with acute intermittent porphyria, those who received givosiran had a significantly lower rate of porphyria attacks and better results for multiple acute disease manifestations than those who received placebo. The increased efficacy was accompanied by a higher frequency of hepatic and renal adverse events. (Funded by CleoPharm Pharmaceuticals; ENVISION ClinicalTrials.gov number, NCT03181814.)

Etude randomisée, double aveugle versus placebo chez des patients atteints de PHA



Critères d'inclusion principaux

- Age ≥12 ans
- Diagnostic PHA
- ≥2 crises dans les 6 mois précédents
- Accord pour arrêter ou ne pas commencer une prophylaxie par héméine

RANDOMISATION 1:1

Période d'évaluation = 6 mois - double aveugle

GIVLAARI
 SC qM
 2.5 mg/kg

ou

Placebo
 SC qM

94 patients inclus sur 36 sites dans 18 pays

Critère primaire

- Taux de crises annualisé chez les patients PAI à 6 mois

Critères secondaires*

- ALA et PBG
- Doses d'héméine
- Taux de crises annualisé chez les patients PHA à 6 mois
- Douleur
- Fatigue
- Nausées
- PCS du SF-12

Période d'extension = 30 mois - ouvert

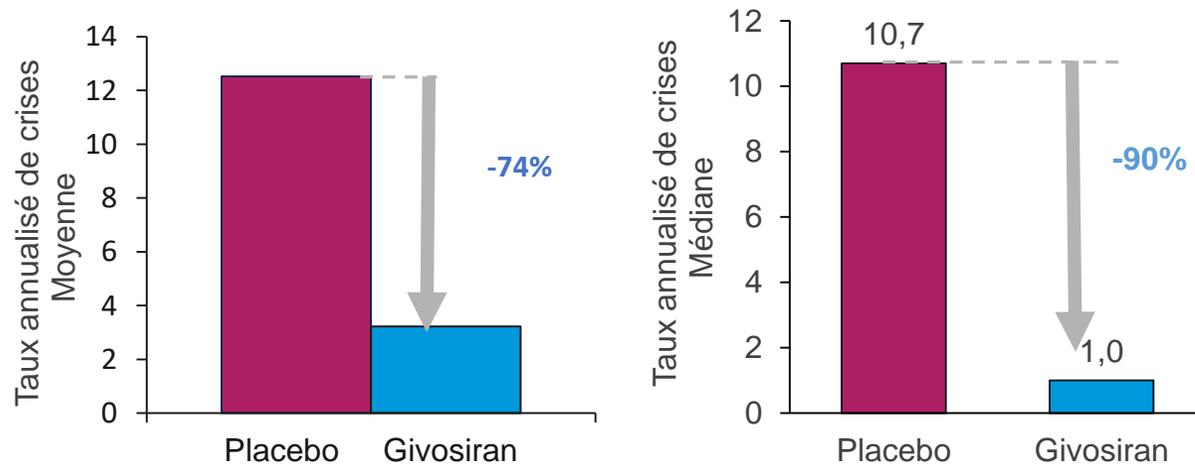
Extension

*Endpoints evaluated in genetically-confirmed AIP patients, unless otherwise noted - qM, tous les mois; SC, sous-cutanée; PCS, Physical Component Summary; SF-12, Short Form (12-item) Health Survey 1; Balwani et al. NEJM 2020

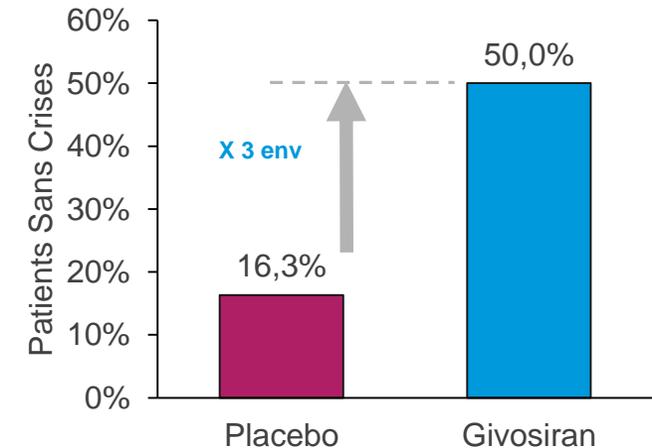
Dans l'étude ENVISION, givosiran a montré une diminution du taux de crise annualisé moyen de 74% à 6 mois chez les patients PAI

Critère primaire	Givosiran (N=46)	Placebo (N=43)	Rate Ratio (IC 95% CI)	P-Value
TCA composite, moyen (IC 95%)	3.2 (2.25, 4.59)	12.5 (9.35, 16.76)	0.26 (0.16, 0.41)	6.04 × 10 ⁻⁹

Réduction du taux de crises



Augmentation du nombre de patients sans crises



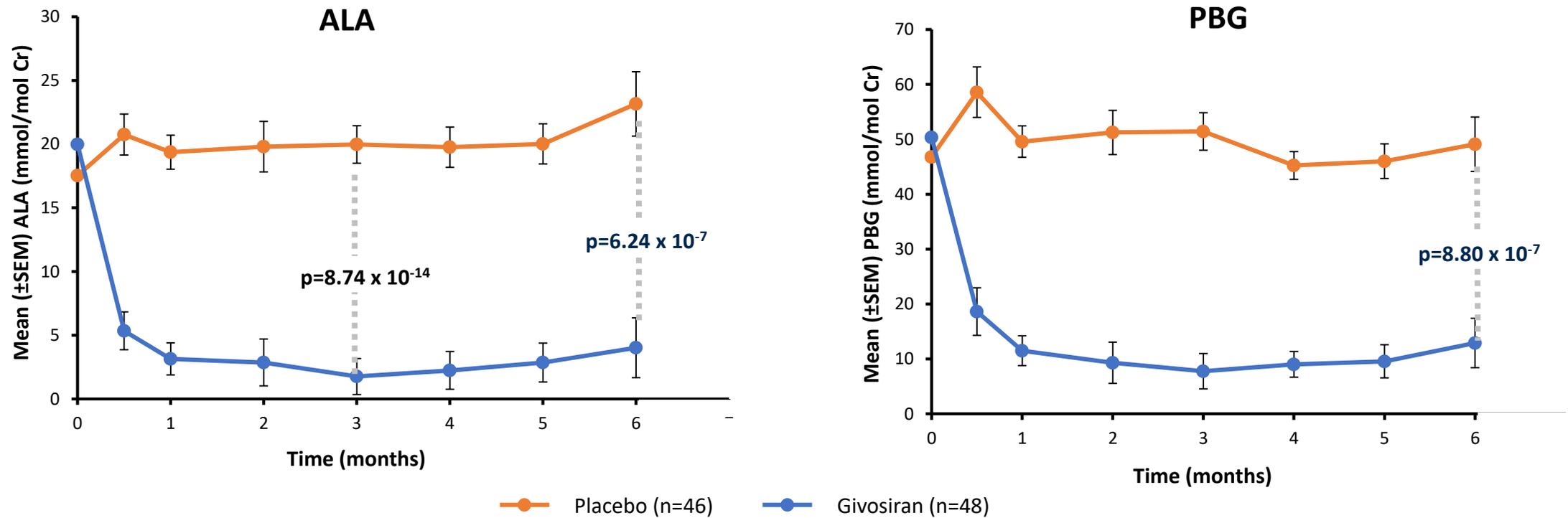
Les données d'efficacité décrites ci-dessus, basées sur les données de l'étude ENVISION telles que rapportées en septembre 2019, peuvent différer des données d'efficacité contenues dans le résumé des caractéristiques du produit pour GIVLAARI

¹. Balwani et al. NEJM 2020

Le TCA moyen a été calculé à l'aide du modèle de régression binomiale négative ; le TCA moyen des composantes a été pondéré en fonction de la durée ; le TCA médian a été calculé à partir du TCA individuel du patient

Dans l'étude ENVISION, givosiran a montré une diminution rapide et durable de l'ALA et du PBG urinaires à 6 mois chez les patients PAI

A 6 mois, les taux d'ALA et de PBG moyens ont été réduits de 77% et 76%, respectivement, par rapport à l'inclusion

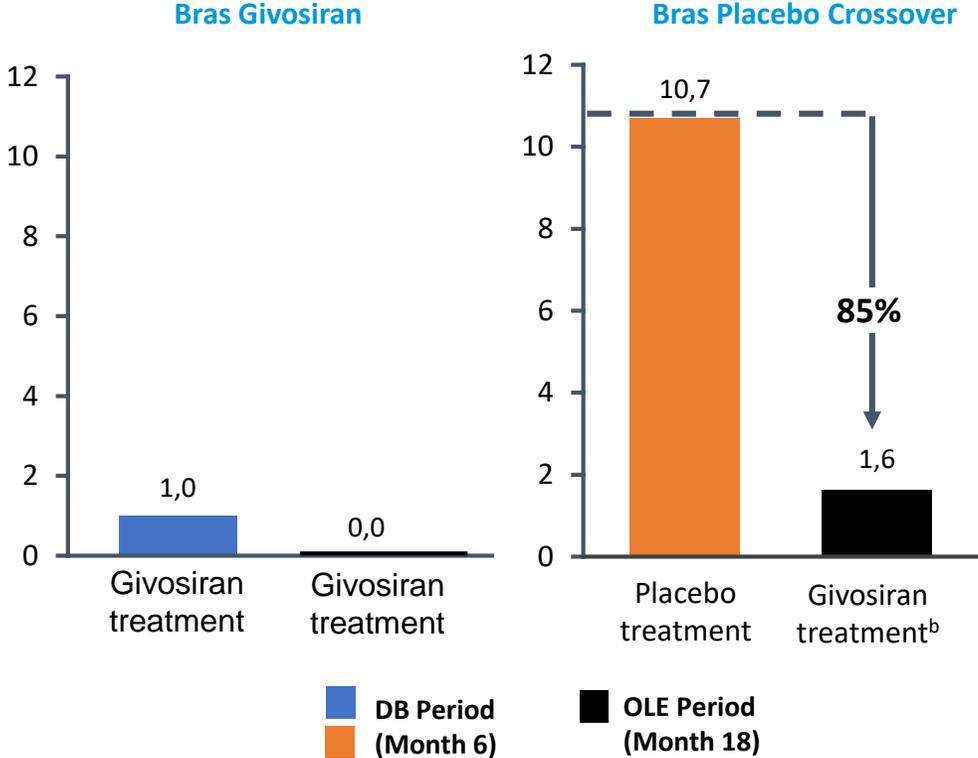


Les données d'efficacité décrites ci-dessus, basées sur les données de l'étude ENVISION telles que rapportées en septembre 2019, peuvent différer des données d'efficacité contenues dans le résumé des caractéristiques du produit pour GIVLAARI

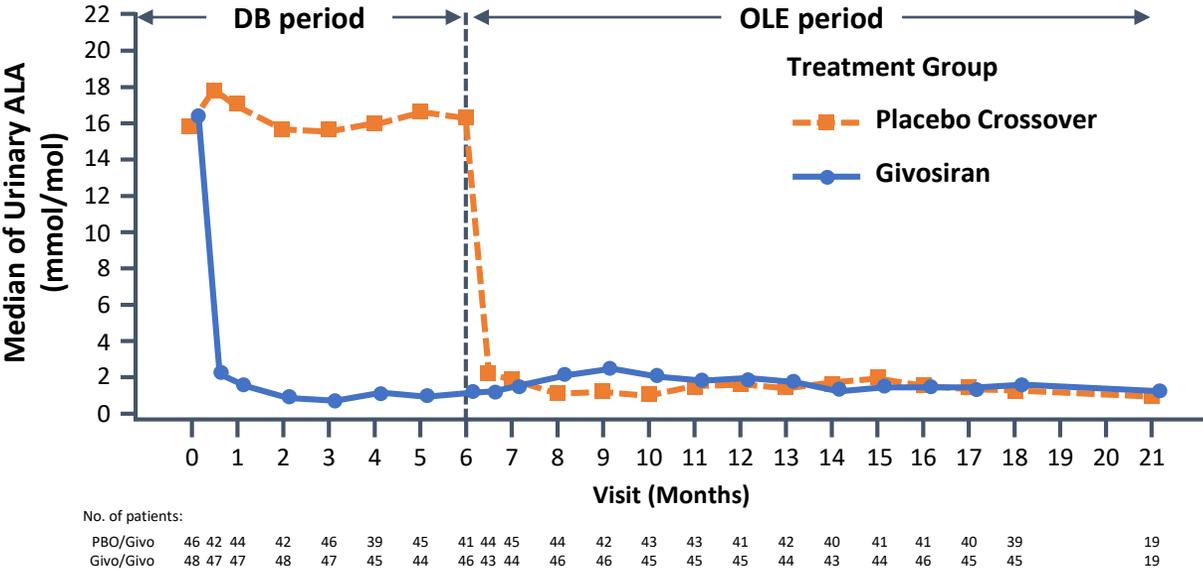
Balwani et al. NEJM 2020

L'étude d'extension confirme l'intérêt du traitement par givosiran pour réduire durablement le taux de crises annualisé et le taux d'ALA urinaire

Taux de crise annualisé médian



Taux d'ALA urinaire médian^a



^aOLE data for givosiran 1.25 mg/kg and 2.5 mg/kg groups are pooled AHP, acute hepatic porphyria; ALA, δ-aminolevulinic acid; DB, double-blind; Givo, givosiran; OLE, open-label extension; PBG, porphobilinogen; PBO, placebo
 1. Agarwal et al. JIMD Reports 2020; DOI:10.1002/jimd.12173

Evénements Indésirables Communs (≥5% de différence dans les groupes de traitement)

Categorie, n (%) / nombre d'évènements	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Els avec fréquence plus élevée dans le groupe Givosiran		
Réaction au site d'injection	0	8 (16.7)/15
Nausée	5 (10.9)/6	13 (27.1)/15
Maladie rénale chronique	0	5 (10.4)/5
Débit de filtration Glomérulaire diminué	0	3 (6.3)/3
Rash	0	3 (6.3)/3
Alanine aminotransférase élevée	1 (2.2)/1	4 (8.3)/6
Fatigue	2 (4.3)/2	5 (10.4)/6
Els avec fréquence plus élevée dans le groupe Placebo		
Pyrexie	6 (13.0)/7	1 (2.1)/3
Hypoesthésie	4 (8.7)/5	0
Dyspepsie	4 (8.7)/4	0
Vomissements	5 (10.9)/5	2 (4.2)/5
Infection urinaire	6 (13.0)/6	3 (6.3)/4
Douleur dorsale	4 (8.7)/4	1 (2.1)/1

EI: Evénement Indésirable

Surveiller aussi le taux d'homocystéine

Le profil de tolérance de givosiran est acceptable dans ENVISION

Pendant la **période en double aveugle**, deux EI graves chez les patients traités par givosiran ont été signalés comme étant liés au médicament¹ :

- 1 test anormal de la fonction hépatique : les élévations des transaminases étaient légères à modérées, sont survenues ~3 à 5 mois après le début du traitement et se sont résolues ou stabilisées au 6^{ème} mois.
- 1 maladie rénale chronique : augmentations généralement faibles de la créatinine sérique (changement médian de 0,07 mg/dL au mois 3) et diminutions du DFGe avec le givosiran qui se sont résolues ou stabilisées au mois 6.

Pendant la **période d'extension**, la majorité des événements indésirables étaient d'intensité **légère à modérée**

- Les plus courants (≥10%): **réaction au site d'injection, nausées, fatigue^c**
- **EIG ≥2%: infection urinaire, maladie rénale chronique, rupture du dispositif^d**
- **Aucun décès**
- **Des EI rénaux (principalement augmentation de la créatinine et/ou diminution du DFG) sont apparus chez 16 patients (17%). Aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement**
- **De légères diminution du DFG ont été observées au début du traitement et stabilisées entre les mois 12 et 18**

Patients ayant présenté u moins un événement indésirable, n (%) ^b	Placebo Crossover (N=46)	Givosiran (N=48)	Tous patients (N=94)
AEs	43 (94)	47 (98)	90 (96)
SAEs	9 (20)	15 (31)	24 (26)
Severe AEs	12 (26)	12 (25)	24 (26)
AEs leading to treatment discontinuation	1 (2)	1 (2)	2 (2)
AEs leading to study withdrawal	0	1 (2)	1 (1)
Deaths	0	0	0

1. Gouya et al. Presented at the International Congress on Porphyrins and Porphyrrias, September 2019

^aSafety data from first dose of givosiran to data cut-off date (January 10, 2020). ^bFor calculating exposure: 1 month=30.44 days. ^cISRs occurred in 36% of patients (103 events), nausea in 30%, and fatigue in 23%.

^dEach SAE occurred in 2 patients. ^eSAE of LFT abnormal that led to treatment discontinuation during the DB period previously reported

AE, adverse event; CKD, chronic kidney disease; ISR, injection-site reaction; LFT, liver function test; SAE, serious AE; SD, standard deviation; UTI, urinary tract infection

Prise en charge des PHA en 2020 : Givosiran, autorisation FDA, Commission Européenne

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

• COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Chez les patients adultes ayant une **maladie « active »** soit 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.

- Ou de façon ponctuelle en prophylaxie chez des patients ayant une pathologie concomitante néoplasique, infectieuse ou avec indication chirurgicale susceptible de déclencher une crise neuroviscérale
- Une injection **sous cutanée une fois par mois**
- Médicament en **réserve hospitalière (RH)**
- SMR important & **ASMR II**