

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
23 juillet 2014

*L'avis adopté par la Commission de la transparence le 25 juin 2014
a fait l'objet d'observations validées lors de la commission du 23 juillet 2014.
L'avis ci-après a été adopté.*

NORMOSANG 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Boîte de 4 ampoules (CIP : 34009 558 611 1 9)

Laboratoire ORPHAN EUROPE

DCI	Hémine humaine (hématine)
Code ATC (2012)	B06AB01 (médicaments dérivés de l'hème)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'ASMR suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Offre de Soins du 10 octobre 2013 conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, coproporphyrie héréditaire) »

SMR	Le service médical rendu par NORMOSANG® est important.
ASMR	NORMOSANG, seul médicament à base d'hémine humaine disponible apporte une Amélioration du Service médical Rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des crises aiguës graves de porphyrie hépatiques.
Place dans la stratégie thérapeutique	NORMOSANG est un traitement de 1ère intention dans la prise en charge des crises aiguës graves de porphyrie hépatiques.
Recommandations	Avis favorable au maintien au remboursement.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (reconnaissance mutuelle)	Date initiale: 5 mai 1995 (Etat membre de référence : France)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament appartenant à la réserve hospitalière	
Classification ATC	2012 B B06 B06A B06AB B06AB01	Sang et organes hématopoïétiques Autres médicaments utilisés en hématologie Autres médicaments utilisés en hématologie Autres médicaments dérivés de l'hème Hématine

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Organisation des Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur l'ASMR de spécialités, dont la spécialité **NORMOSANG 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**, objet du présent avis.

Du fait de l'ancienneté de l'inscription, à une période où l'ASMR ne faisait pas partie de l'évaluation tel qu'à ce jour, ce critère n'avait pas été apprécié par la Commission.

Dans son avis d'inscription (avis du 28/11/1995), la Commission avait estimé que : « *Dans un groupe de maladies rares mais invalidantes et parfois mortelles, NORMOSANG est un apport thérapeutique d'autant plus net que le traitement est institué précocement. L'effet du traitement sur les douleurs abdominales paraît constant. La mise en route précoce du traitement paraît prévenir la survenue de complications neurologiques.* »

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, coproporphyrie héréditaire) »

04 POSOLOGIE

« La dose journalière recommandée est de 3 mg/kg une fois par jour pendant 4 jours, diluée dans 100 ml d'une solution de chlorure de sodium 0,9 % en flacon de verre et administrée en perfusion intraveineuse dans une grosse veine antébrachiale ou dans une veine centrale sur une durée d'au moins 30 minutes, en utilisant un filtre en ligne.

La dose ne doit pas dépasser 250 mg (une ampoule) par jour.

Exceptionnellement, en cas de réponse insuffisante après la première cure de traitement, celle-ci peut être répétée sous surveillance stricte des paramètres biochimiques. »

Chez les personnes âgées : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Chez l'enfant et l'adolescent : Les crises de porphyrie sont rares chez l'enfant, mais une expérience limitée dans le cadre de la tyrosinémie suggère qu'une dose journalière maximale de 3 mg/kg pendant 4 jours est bien tolérée, si elle est administrée avec les mêmes précautions que chez l'adulte. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2}

Les porphyries hépatiques aiguës sont des affections héréditaires rares (monogéniques, transmission autosomique et dominante) pouvant conduire à l'apparition de symptômes neurologiques graves, parfois irréversibles et potentiellement mortels.

Les porphyries hépatiques aiguës englobent quatre maladies :

- la porphyrie aiguë intermittente (PAI ; la plus fréquente),
- la porphyrie variegata (PV),
- la coproporphyrémie héréditaire (CH),
- le déficit héréditaire en acide delta aminolévulinique-déhydratase (DALAD ; exceptionnel).

Les porphyries hépatiques aiguës sont dues à un déficit d'une des enzymes de la chaîne de biosynthèse de l'hème entraînant une accumulation des précurseurs des porphyrines dans le foie (acide delta aminolévulinique, ALA et porphobilinogène, PBG) et aussi, dans le cas des PV et CH, au niveau des tissus cutanés. L'accumulation des précurseurs des porphyrines (ALA et PBG) provoquent des crises aiguës tandis que l'excès de porphyrines entraîne une hypersensibilité à l'exposition solaire et des signes cutanés de porphyrie.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de concentrations élevées en ALA et, surtout, en PBG ce qui est pathognomonique, et, parfois, en porphyrines, dans les urines, les selles ou le plasma. Les dosages enzymatiques, puis la caractérisation des mutations sur l'ADN correspondant, permettent de définir le type de porphyrie.

Chaque maladie est différente mais toutes ont en commun le risque de survenue de « crises aiguës de porphyrie » (crises neuro-viscérales) se manifestant par des signes cliniques non spécifiques tels que des douleurs abdominales intenses et des troubles neuropsychiatriques qui peuvent être à l'origine des situations d'urgence graves et de prolongations d'hospitalisation.

Les crises sont le plus souvent déclenchées par des facteurs exogènes (médicaments porphyrinogéniques, alcool, infections, jeûn prolongé ou régime hypocalorique, stress, choc affectif) et/ou endogènes (hormonaux, liés au cycle menstruel).

La prise en charge des porphyries inclut la prévention des crises (évitement des facteurs déclenchant), la protection de la peau vis à vis de la lumière dans le cas de signes cutanés et la prise en charge de la douleur.

Lorsqu'une crise aiguë grave est confirmée, son traitement par injection d'hémine humaine (NORMOSANG) et/ou par perfusion d'hydrates de carbone devient une urgence thérapeutique. Chez certains patients, les crises peuvent être récidivantes, nécessitant des injections répétées et rapprochées d'hémine humaine. Elles sont alors invalidantes, pouvant conduire à une éventuelle indication de transplantation hépatique.

1.1. Dans ce contexte, NORMOSANG (hémine humaine) représente un traitement de première intention dans la prise en charge des crises aiguës graves de porphyries.

¹ www.orphanet.fr

² <http://www.sante.gouv.fr/les-porphyries-aigues-hepatiques.html>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

NORMOSANG est la seule spécialité à base d'hémine humaine disponible sur le marché.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur pertinent de NORMOSANG.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

NORMOSANG est commercialisé dans les pays suivants : Allemagne, Autriche, Belgique, Chypre, Colombie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Royaume-Uni, Russie, Slovaquie, Slovénie, Suède.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	28/11/1995 Inscription collectivités
Indication	Traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, coproporphyrie héréditaire). Il est important d'avertir les patients des risques d'aggravation ou de déclenchement des crises par le jeûne et la prise de certains médicaments.
SMR (libellé)	Non défini
ASMR (libellé)	Dans un groupe de maladies rares mais invalidantes et parfois mortelles, NORMOSANG® constitue un apport thérapeutique d'autant plus net que le traitement est institué précocement. L'effet du traitement sur les douleurs abdominales paraît constant. La mise en route précoce du traitement paraît prévenir la survenue de complications neurologiques.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité et de tolérance de NORMOSANG (hémine humaine) dans le traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques fournies par le laboratoire reposent sur :

- Un rappel des données cliniques évaluées dans le cadre de la demande d'inscription initiale de cette spécialité (avis de la Commission en date du 28/11/1995).
- Trois nouvelles références bibliographiques :
 - o Une étude ouverte, monocentrique (AZ66) réalisée aux Etats Unis (Anderson et al. Non publiée) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes de diminution des symptômes, des taux d'acide delta aminolévulinique (ALA), de porphobilinogène et de durée d'hospitalisation, de l'administration d'arginate d'hème 3 mg/kg/ jour pendant 4 jours chez 10 patients en crise de porphyrie hépatique,
 - o Une étude ouverte, monocentrique réalisée en Suède (Sardh et al. 2009³) chez 3 patients, qui ne sera pas détaillée dans cet avis compte tenu de sa méthodologie,
 - o Une analyse rétrospective de 25 patients (112 crises) suivis en Afrique du Sud (Hift et al. 2005⁴).

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données disponibles

Le dossier de demande d'inscription (avis du 28/11/1995) comportait 22 études ayant inclus 237 patients et 17 volontaires sains (cf. annexe 1) dont :

- une étude clinique randomisée en cross-over versus placebo réalisée en Irlande en double aveugle chez 9 patients,
- une étude française comparant NORMOSANG aux préparations d'hème réalisée chez 5 patients,
- plusieurs études internationales en ouvert.

Sur la base de ces données, la Commission de la transparence avait conclu à :

« **Analyse des essais et données comparatives** :

Efficacité : Il n'existe qu'une étude randomisée contre placebo en double aveugle dont le faible nombre de patients inclus (12) ne permet pas de conclure de façon significative.

Plusieurs études ouvertes incluant un faible nombre de patients ont été publiées. Compte tenu de l'expérience acquise avec d'autres préparations, les traitements ont comporté en général une série de perfusions quotidiennes pendant 4 jours avec des doses de principe actif de 2-5 mg/kg de poids. Toutes les études montrent un effet sur l'élimination urinaire des précurseurs (ALA et PBG). Bien que l'évaluation de l'efficacité clinique se heurte à des difficultés liées à la rareté de la pathologie et à la présentation très polymorphe des signes cliniques, il se dégage de ces études une accélération de la guérison de crises abdominales aiguës. Aucune néphropathie n'est apparue sous traitement.

La **tolérance** du produit est globalement bonne, sous réserve de respecter les conditions d'administration recommandées, avec toutefois un risque de survenue de thrombophlébite possible. Ce risque est estimé à moins de 1% sur 1 000 administrations de NORMOSANG recensées.

³ Sardh E, Harper P, Andersson DE, Floderus Y. Plasma porphobilinogen as a sensitive biomarker to monitor the clinical and therapeutic course of acute intermittent porphyria attacks. Eur J Intern Med 2009 ; 20 : 201-7.

⁴ Hift R, Meissner P. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa. Medicine 2005 84;1:48-60

Compte tenu de l'origine de la préparation, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être définitivement exclu, de même que la contamination par des agents pathogènes dont la nature est jusqu'ici inconnue.

En tout état de cause ; il est recommandé que NORMOSANG soit utilisé dans des services hospitaliers ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints de porphyries.

Apport thérapeutique :

Dans un groupe de maladies rares mais invalidantes et parfois mortelles, NORMOSANG® constitue un apport thérapeutique d'autant plus net que le traitement est institué précocement. L'effet du traitement sur les douleurs abdominales paraît constant. La mise en route précoce du traitement paraît prévenir la survenue de complications neurologiques. »

9.1.2 Etude AZ66

Méthode : étude de phase III ouverte évaluant l'efficacité de l'arginate d'hème 3 mg/kg/jour pendant 4 jours chez 10 patients en crise de porphyrie hépatique ; une poursuite du traitement à 7 jours était possible.

Critères d'inclusion : Patients adultes avec porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, coproporphyrie héréditaire

- documentées par les valeurs biologiques (élévation des aminolévulinique (ALA) et de porphobilinogène) :
 - o > 40 mg/j ou 40 mg/l ou un test de Watson-Schwartz ou de Hoesch positif pour les porphyries aiguës intermittentes,
 - o > 10 mg/j ou 10 mg/l ou un test de Watson-Schwartz ou de Hoesch positif pour les porphyries variegata, coproporphyries héréditaires.
- avec des symptômes cliniques (douleurs abdominales sévères, nécessitant des antalgiques forts) dans les 7 jours précédents l'inclusion (précédé d'une période de 2 semaines sans symptôme).
- et la présence d'un des symptômes suivants : nausées, vomissements, constipation, douleurs des extrémités, tachycardie (HR > 100 bpm), hypertension, neuropathie périphérique, iléus, déshydratation, hyponatrémie.

Critères de non inclusion, notamment : autre cause de la porphyrie, taux de porphobilinogène urinaire normal, symptômes chroniques ou subaigus (présentes depuis plus de 2 semaines), antécédents de traitement par une préparation contenant de l'hème, troubles hémorragiques...

Traitement : arginate d'hème 3 mg/kg/jour pendant 4 jours (n=10), avec la possibilité de poursuivre le traitement pendant 7 jours.

Critères de jugement principaux :

- évolution des taux d'ALA urinaire et de porphobilinogène urinaire et sérique par rapport à l'état initial mesurée sur 24 heures tous les jours et 3 jours après l'arrêt du traitement. L'analyse a été faite par une analyse de variance. Si l'effet du temps était significatif, une procédure de comparaison multiple par le test de Turkey était réalisée. Pour l'analyse des concentrations urinaires de l'acide delta aminolévulinique, une transformation logarithmique était nécessaire permettant ainsi d'estimer la différence moyenne entre les différents jours. En raison des données manquantes, une analyse secondaire a été conduite pour estimer les ratios porphobilinogène urinaire / créatine urinaire et acide delta aminolévulinique urinaire / créatine urinaire.
- évolution des symptômes des crises de porphyries (douleurs abdominales sévères et autres douleurs nécessitant des antalgiques forts et autres symptômes décrits ci-dessus)

évalués sur une échelle de sévérité⁵ par rapport à l'état initial. Les taux d'amélioration des symptômes ont été analysés par une analyse de Cochran-Mantel-Haenszel.

Nombre de sujet nécessaire et analyse statistique :

Les crises aiguës de porphyrie hépatiques étant des événements rares, le nombre de patients à inclure a été estimé à 20 sujets.

La valeur seuil permettant de considérer une différence statistiquement significative a été fixée à $\alpha=0,05$ avec un test bilatéral.

RÉSULTATS : analyse en ITT

Au total, 10 patients ont été inclus dans l'analyse, dont 9 femmes.

L'âge moyen était de $41,6 \pm 11,8$ ans avec poids moyen de $64,9 \pm 22,2$ kg. Tous les patients avaient un diagnostic de porphyrie aiguë intermittente excepté un patient (porphyrie aiguë non spécifique).

Les urines de 24 heures ont été colligées chez 4 patients. Le recueil des urines sur une période allant de 9h à 12,33 heures a été réalisé chez 3 patients. 3 patients ont initié le traitement après avoir donné un prélèvement urinaire.

- Acide delta aminolévulinique urinaire (mg/24 heures)

Après 4 jours de traitement par NORMOSANG, une réduction de la concentration urinaire en ALA a été observée par rapport à l'état initial : valeur médiane à l'inclusion 24,5 mg/24 heures [13,3 ; 79,2] et de 2,4 mg/24h [1,9 ; 7,8] après 4 jours de traitement, $p=0,0001$.

- Porphobilinogène urinaire (mg/24 heures)

Après 4 jours de traitement par NORMOSANG, une réduction de la concentration urinaire en porphobilinogène urinaire a été observée par rapport à l'état initial : valeur moyenne à l'inclusion 74,53 mg/24 heures [11,8 ; 18,7] et de 10,4 mg/24h [1,2 ; 29,7] après 4 jours de traitement, $p=0,020$.

- Concentration sérique de porphobilinogène ($\mu\text{g/mL}$)

Après 4 jours de traitement par NORMOSANG, une réduction de la concentration sérique en porphobilinogène a été observée par rapport à l'état initial : valeur moyenne à l'inclusion $1,595 \mu\text{g/mL}$ [0,519 ; 4,962] et de $0,470 \mu\text{g/mL}$ [0,015 ; 1,702] après 4 jours de traitement, $p=0,0001$.

- Evolution des symptômes de porphyrie

Concernant les différents symptômes douloureux une réduction significative entre le score à l'inclusion et le score après 4 jours de traitement a été rapporté pour :

- les douleurs abdominales : score⁵ médian de douleur à l'inclusion de 3 versus 0 après 4 jours de traitement ($p \leq 0,05$),
- les autres douleurs : score⁵ médian de douleur à l'inclusion de 2 versus 1 après 4 jours de traitement ($p=0,017$).

9.1.3 Etude Hift 2005⁴

Il s'agit d'une analyse descriptive de 112 cas de crise aiguë de porphyrie ($n=25$) observés dans un établissement hospitalier d'Afrique du Sud sur une période de 14 ans.

L'arginate d'hémine (NORMOSANG) a été utilisé dans 75 cas (67%) et a permis, selon les auteurs une réduction du score de sévérité des symptômes rapide (résolution médiane des symptômes de 6 jours).

Compte tenu de la méthodologie de cette analyse, les résultats ne sont pas interprétables.

⁵ 0 : absence de symptôme, 1 : facilement toléré (léger), 2 : toléré avec difficulté (inconfort), 3 : très mal toléré (pénible), 4 : intolérable (horrible), 5 : pire (insoutenable).

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études Cliniques

Dans l'étude AZ66, 43 événements indésirables ont été observés chez 10 patients. Les événements les plus fréquemment observés ont été :

- des douleurs ou réactions au point d'injection (3) toutes considérées comme liées au traitement,
- des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales (1) constipation (2), diarrhées (2) et nausées (2)) dont 2 considérés comme liés au traitement,
- des troubles vasculaires (thrombose veineuse profonde et phlébite) dont un considéré comme lié au traitement.

Par ailleurs, 2 décès ont été observés au cours de cette étude.

9.2.2 Données issues des PSUR

Au cours de la période du 1^{er} juin 2010 et le 31 mai 2013 couverte par le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR), 9 769 boîtes de NORMOSANG correspondant à 9 769 cycles de traitement ont été utilisées et aucun nouvel événement indésirable majeur n'a été rapporté.

Depuis l'octroi de l'AMM en 1995, 544 événements indésirables ont été rapportés dont 192 graves (146 non listés). Les événements les plus fréquents ont été des « réactions au site d'injection » et les « atteintes vasculaires »

Au total, 3 cas d'évolution fatale ont également été rapportés mais considérés comme non liés au traitement.

Suite à une visite d'inspection de l'agence anglaise (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) des clarifications sur le risque de thrombose veineuses ont été demandées. Ainsi, des ajouts précisant que des cas de thromboses veineuses dans la veine cave et les veines sous-jacentes (veine iliaque et sous-clavière) ont pu être observés ont été demandés dans le cadre d'une variation de type II. La validation du nouveau RCP est en cours à l'ANSM.

9.2.3 Données issues du RCP

Selon le RCP « les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions au site d'injection qui surviennent en particulier si la perfusion est réalisée dans une veine trop fine » ainsi que les vasculaires (altération du réseau veineux) ».

09.3 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance de NORMOSANG (hémine humaine) dans le traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques fournies par le laboratoire reposent sur un rappel des données cliniques évaluées dans le cadre de la demande d'inscription initiale de cette spécialité (avis de la Commission en date du 28/11/1995) et de nouvelles données bibliographiques.

Principales données d'efficacité

Rappel des conclusion de l'avis rendu en 1995 : « Il n'existe qu'une étude randomisée contre placebo en double aveugle dont le faible nombre de patients inclus (12) ne permet pas de conclure de façon significative.

Plusieurs études ouvertes incluant un faible nombre de patients ont été publiées. Compte tenu de l'expérience acquise avec d'autres préparations, les traitements ont comporté en général une série de perfusions quotidiennes pendant 4 jours avec des doses de principe actif de 2-5 mg/kg de poids. Toutes les études montrent un effet sur l'élimination urinaire des précurseurs (ALA et PBG). Bien que l'évaluation de l'efficacité clinique se heurte à des difficultés liées à la rareté de la

pathologie et à la présentation très polymorphe des signes cliniques, il se dégage de ces études une accélération de la guérison de crises abdominales aiguës. Aucune néphropathie n'est apparue sous traitement ».

Dans l'étude ouverte, monocentrique (AZ66) après 4 jours de traitement chez 10 patients en crise de porphyrie hépatique des réductions significatives des ALA et porphobilinogène urinaires sur 24 heures, des porphobilinogène sérique et des symptômes douloureux ont été observés par rapport à l'état initial :

- concentration urinaire en ALA : valeur médiane à l'inclusion 24,5 mg/24 heures [13,3 ; 79,2] et de 2,4 mg/24h [1,9 ; 7,8] après 4 jours de traitement, $p=0,0001$.
- concentration urinaire en porphobilinogène : valeur moyenne à l'inclusion 74,53 mg/24 heures [11,8; 18,7] et de 10,4 mg/24h [1,2 ; 29,7] après 4 jours de traitement, $p=0,020$.
- concentration sérique en porphobilinogène: valeur moyenne à l'inclusion 1,595µg/mL [0,519; 4,962] et de 0,470 µg/mL [0,015 ; 1,702] après 4 jours de traitement, $p=0,0001$.
- douleurs abdominales : score⁵ médian de douleur à l'inclusion de 3 versus 0 après 4 jours de traitement ($p\leq 0,05$),
- autres douleurs : score⁵ médian de douleur à l'inclusion de 2 versus 1 après 4 jours de traitement ($p=0,017$).

Dans l'analyse rétrospective de 25 patients (112 crises) suivis en Afrique du Sud (Hift et al. 2005⁶), l'arginate d'hémine (NORMOSANG) a été utilisé dans 75 cas (67%) et a permis, selon les auteurs une réduction du score de sévérité des symptômes rapide (résolution médiane des symptômes de 6 jours). Compte tenu de la méthodologie de cette analyse, les résultats ne sont pas interprétables.

Principales données de tolérance :

Selon le RCP « les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions au site d'injection qui surviennent en particulier si la perfusion est réalisée dans une veine trop fine » ainsi que les vasculaires (altération du réseau veineux) ».

Ces événements indésirables sont ceux qui ont été également les plus fréquemment observés dans les études disponibles.

A noter que, des ajouts dans le RCP précisant que des cas de thromboses veineuses dans la veine cave et les veines sous-jacentes (veine iliaque et sous-clavière) ont pu être observés ont été demandés dans le cadre d'une variation de type II et sont actuellement en cours de validation à l'ANSM.

Discussion :

Du fait de la rareté de la maladie et de sa présentation clinique très polymorphe, les données disponibles reposent sur des études cliniques de faible niveau de preuve.

Néanmoins, NORMOSANG est le seul médicament à base d'hémine humaine disposant d'une AMM sur le marché français.

09.4 Programme d'études

Le laboratoire n'a pas fait état d'études en cours et n'en a pas à venir.

⁶ Hift R, Meissner P. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa. Medicine 2005 84;1:48-60

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2}

La prise en charge des porphyries aiguës hépatiques inclut la prévention des crises (éviter les facteurs déclenchant exogènes (médicaments porphyrinogéniques, alcool, infections, jeûnes prolongé ou régime hypocalorique, stress, choc affectif) et/ou endogènes (hormonaux, liés au cycle menstruel) et la protection de la peau vis à vis de la lumière dans le cas de signes cutanés.

Lorsqu'une crise aiguë est confirmée, son traitement par injection d'hémine humaine (NORMOSANG) et/ou par perfusion d'hydrates de carbone devient une urgence thérapeutique.

Chez certains patients, les crises peuvent être récidivantes, nécessitant des injections répétées et rapprochées d'hémine humaine. Elles sont alors invalidantes, pouvant conduire à une éventuelle indication de transplantation hépatique.

Place de NORMOSANG dans la stratégie thérapeutique :

NORMOSANG (hémine humaine) est le seul médicament à base d'hémine humaine actuellement disponible sur le marché. Dans ce contexte, il représente le traitement de référence à proposer en première intention dans la prise en charge des crises aiguës graves de porphyries.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

► Les porphyries hépatiques aiguës sont des affections héréditaires rares (monogéniques, de transmission autosomique et dominante) pouvant conduire à l'apparition de symptômes neurologiques graves, parfois irréversibles et potentiellement mortels. Elles sont caractérisées par le risque de survenue de « crises aiguës de porphyrie » (crises neuro-viscérales) se manifestant par des signes cliniques non spécifiques tels que des douleurs abdominales intenses et des troubles neuropsychiatriques qui peuvent être à l'origine des situations d'urgence graves et de prolongations d'hospitalisation.

► NORMOSANG 25 mg/ml, médicament à base d'hémine humaine, représente un traitement substitutif des crises aiguës des porphyries hépatiques.

► Son rapport efficacité/effet indésirables dans le traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques est important.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► NORMOSANG représente un traitement de première intention.

► Intérêt de santé publique :

Compte-tenu de la rareté des crises de porphyries aiguës hépatiques, le poids de la maladie est faible. L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines est inscrite dans le Plan National Maladies Rares 2011-2014, aussi le traitement de cette affection constitue un besoin de santé publique.

Selon les données cliniques disponibles, il existe un impact du traitement en termes de réduction des taux d'ALA et de porphobilinogène.

Son impact attendu sur la qualité de vie n'est pas documenté et ne peut être quantifié.

Du fait notamment de la rareté de cette pathologie, il n'est pas attendu d'impact de NORMOSANG sur la santé publique

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NORMOSANG 25 mg/ml est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, coproporphyrine héréditaire) » et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

NORMOSANG, seul médicament à base d'hémine humaine disponible apporte une Amélioration du Service médical Rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des crises aiguës graves de porphyrie hépatiques.

011.3 Population cible

La population cible de NORMOSANG est représenté par les patients avec crises aiguës des porphyries hépatiques (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, coproporphyrine héréditaire). Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

Selon les données Orphanet¹, dans la plupart des pays européens, la prévalence des porphyries hépatiques aiguës est d'environ 1/75 000 ce qui rapporté à la population française représenterait environ 800 patients parmi lesquels, selon le centre de référence français, 88% sont en rémission, 5% présentent des crises rémittentes (1 à 4 crises par an) et 7% sont considérés comme récurrents (plus de 4 crises par an, soient 43 patients en France).

Estimation :

En conséquence, la population cible de NORMOSANG peut être estimée à un maximum de 800 patients à raison de 5 à 20 nouveaux patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE 1

Rappel des études fournies lors de la demande d'inscription initiale

Etude 1	Tenhunen R, Tokola O and Linden I B; Haem arginate: a new stable haem compound. J Pharm Pharmacol 1987;39(10):780-6
Etude 2	Tokola O, Tenhunen R, Volin L, <i>et al.</i> ; Pharmacokinetics of intravenously administered haem arginate. Br J Clin Pharmac 1986;22(3):331-5
Etude 3a	Volin L, Ruutu T, Knuutila S, <i>et al.</i> ; Heme arginate treatment for myelodysplastic syndromes. Leukemia Research 1988;12(5):423-31
Etude 3b	Volin L; Haem arginate treatment for hereditary sideroblastic anaemia. Eur J Haematol 1989;42:60-66
Etude 4	Volin L, Rasi V, Vahtera E, <i>et al.</i> ; Heme arginate: effects on hemostasis. Blood 1988;71(3):625-628
Etude 5	Study n° 15-110-87107. Viljanen MK, Osterman T, Volin L, Kleimola T. Assessment of immunogenicity of Normosang infusion preparation. Leiras, Study Report 1063, 1987.
Etude 6	Mustajoki P, Tenhunen R, Tokola O, <i>et al.</i> ; Haem arginate in the treatment of acute hepatic porphyrias. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;293(6546):538-9
Etude 7a	Kordac V and Martasek P; Haem arginate in acute hepatic porphyrias [letter]. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;293(6554):1098
Etude 7b	Kordac V, Kozakova M and Martasek P; Changes of myocardial functions in acute hepatic porphyrias. Role of heme arginate administration. Ann Med 1989;21(4):273-276
Etude 8a	Du Mayne JFD, Deybach JC, Phung L, <i>et al.</i> ; Crises aiguës de porphyries hépatiques. Traitement par l'hématine cinq observations. La Presse Médicale 1986;15:1673-6
Etude 8b	Leiras Study Report, 1990, by Nordmann Y: Treatment of Acute crises of Porphyrias by Heme-arginate (NORMOSANG®).
Etude 9	Leiras Study Report n° 1075: Ruhle H; Final Report of a Clinical Study with NORMOSANG® in patients with acute intermittent porphyria.
Etude 10a	Leiras Study Report, 1987: Kostrzewska E, Heme-arginate (Normosang®) in porphyria.
Etude 10b	Kostrzewska E, Gregor A and Tarczynska-Nosal S; Heme arginate (Normosang) in the treatment of attacks of acute hepatic porphyrias. Materia Medica Polona 1991;23(4):259-62
Etude 11	Herrick A, McColl K E, McLellan A, <i>et al.</i> ; Effect of haem arginate therapy on porphyrin metabolism and mixed function oxygenase activity in acute hepatic porphyria. Lancet 1987;2(8569):1178-1179
Etude 12	Tokola O, Mustajoki P and Himberg J J; Haem arginate improves hepatic oxidative metabolism in variegate porphyria. Br J Clin Pharmac 1988;26(6):753-757
Etude 13	Herrick A L, McColl K E, Moore M R, <i>et al.</i> ; Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria [see comments]. The Lancet 1989;1(8650):1295-1297
Etude 14	Herrick A L, McColl K E, Moore M R, <i>et al.</i> ; Acute intermittent porphyria in two patients on anticonvulsant therapy and with normal erythrocyte porphobilinogen deaminase activity. Br J Clin Pharmac 1989;27(4):491-7
Etude 15	Fitzsimmons E, Houston T, Cavill I, <i>et al.</i> ; Erythropoiesis and Haem Biosynthesis in Hepatoerythropoietic Porphyria. Seminar Abstract, 1988, Glasgows, U.K 1988
Etude 16	Timonen K, Mustajoki P, Tenhunen R, <i>et al.</i> ; Effects of haem arginate on variegate porphyria. Br J Dermatol 1990;123(3):381-387
Etude 17	Timonen T T and Kauma H; Therapeutic effect of heme arginate in myelodysplastic syndromes [see comments]. Eur J Haematol 1992;49(5):234-8
Etude 18	Salo M and Simell O; Hemiarginate Therapy for Porphyria Crisis of Tyrosinemia; Annual Meeting of the European Society for Pediatric Research, Sept. 1-4 1991, Zurich, Switzerland.
Etude 19	Dover S B, Graham A, Fitzsimons E, <i>et al.</i> ; Haem-arginate plus tin-protoporphyrin for acute hepatic porphyria [letter]. The Lancet 1991;338(8761):26
Etude 20	Manning D J and Gray T A; Haem arginate in acute hereditary coproporphyria. Arch Dis Childhood 1991;66(6):730-1
Etude 21	Mustajoki P, Himberg J J, Tokola O, <i>et al.</i> ; Rapid normalization of antipyrine oxidation by heme in variegate porphyria. Clin Pharmacol Ther 1992;51(3):320-4
Etude 22	Mustajoki P and Nordmann Y; Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. Arch Intern Med 1993;153(17):2004-8