



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 15 juin 2001 par arrêté du 5 juin 2001

DESFERAL 100 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable
Flacon en verre de 2 g et une ampoule en verre de 20 ml : 355 094-2

Laboratoire Novartis Pharma SAS

Déféroxamine (mesilate de)

liste I

Date de l'AMM : 26 juin 2000

Date du dernier rectificatif : 28 décembre 2005

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint de la spécialité :

DESFERAL 100 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable
flacon en verre de 500 mg et une ampoule en verre de 5 ml : 302 983-7

Date du visa : 21 septembre 1965

Date de l'AMM validée : 18 septembre 1997

Date du dernier rectificatif : 28 décembre 2005

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Mésilate de déféroxamine

1.2. Indications

Indications thérapeutiques :

- hémochromatose primitive non curable par saignées,
- hémosidérose secondaire,
- intoxications martiales aiguës,
- intoxication aluminique chez l'insuffisant rénal dialysé,

Indications diagnostiques – Test au DESFERAL :

- dépistage des surcharges ferriques par dosage de la sidérurie,
- diagnostic d'hémochromatose, orientation du traitement et dépistage des formes latentes dans les familles de sujets hémochromatosiques,
- diagnostic de l'intoxication aluminique, en particulier lorsque l'aluminémie est comprise entre 1 et 3 $\mu\text{mol/l}$ (27 à 81 $\mu\text{g/l}$).

1.3. Posologie

Se reporter au RCP.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Desféral, 100mg/ml, flacon de 2g

Avis de la commission du 24 janvier 2001

Service médical rendu

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
Le rapport efficacité/effets indésirables de DESFERAL est important.
Cette spécialité est un médicament de première intention.
Le service médical rendu par DESFERAL est important.

Amélioration du service médical rendu

DESFERAL est le médicament de référence dans ces indications.
La présentation de DESFERAL 100 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable en flacon de 2 g de poudre apporte, en terme de commodité d'emploi, une amélioration du service médical rendu de niveau IV par rapport à la présentation en flacon de 500 mg de poudre.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

V : DIVERS
03 : TOUS AUTRES MEDICAMENTS
A : TOUS AUTRES MEDICAMENTS
C : CHELATEURS DU FER
01 : D-FEROXAMINE

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

FERRIPROX 500 mg, comprimé pelliculé, indiqué chez les patients qui présentent une thalassémie majeure et pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou s'accompagne d'une toxicité sévère (collectivités seulement).

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des spécialités utilisées dans la prise en charge des affections visées par Desféral.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

La firme a présenté de nouvelles données qui sont principalement issues des deux études suivantes :

Une étude a comparé¹, dans un premier temps, deux schémas d'administration de Desféral* chez 27 patients présentant une surcharge en fer de diverses étiologies. Les résultats obtenus sur le taux d'excrétion de fer urinaire n'ont pas été significativement différents entre les deux groupes.

Dans un second temps, une extension en ouvert à 20,1 +/- 4,5 mois a été menée chez 26 patients ayant accepté d'être traités par des injections bolus. En l'absence de groupe contrôle, les résultats observés ne permettent pas d'évaluer la quantité d'effet de Desféral sur la normalisation de la ferritine.

Une autre étude² a évalué l'efficacité de la chélation intra-cardiaque par déféroxamine chez 7 patients β -thalassémiques. Le taux de fer myocardique a été mesuré par IRM et comparé au taux moyen d'une cohorte de patients thalassémiques présentant un taux normal de fer myocardique. Les résultats montrent que les cardiomyopathies ferriques sont réversibles après traitement par déféroxamine.

Conclusion :

Les nouvelles données fournies par le laboratoire ne permettent pas de modifier les conclusions du précédent avis.

** une injection bolus sous-cutanée 2 fois par jour par rapport à une perfusion sous-cutanée continue sur 12 heures de déféroxamine*

4.2. Effets indésirables/Sécurité

La firme a déposé des données de tolérance issues d'une synthèse des notifications spontanées françaises enregistrées dans la Base de Données Internationale de Pharmacovigilance interne du 01 juillet 2000 au 31 juillet 2005. 56 notifications spontanées ont été répertoriées dont 20 présentaient un critère de gravité. Les effets indésirables les

¹ Franchini et al., Safety and efficacy of subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients with iron overload, blood 2000.

² Anderson et al., Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine : a prospective study using T2 cardiovascular magnetic resonance, British Journal of Hematology 2004.

plus fréquemment observés étaient : les troubles oculaires, les réactions locales au site d'injection, les troubles cutanés et les troubles auditifs.

Les données de tolérance présentées dans ce dossier sont en accord avec le profil de tolérance décrit par l'AMM de Desferal.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans les panels de prescription.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital du patient.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de DESFERAL est important.

Cette spécialité est, dans la surcharge en fer transfusionnelle, un médicament de première intention et dans l'hémochromatose génétique un médicament de seconde intention

Le service médical rendu est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Indications thérapeutiques :

Hémochromatose primitive

C'est une maladie génétique touchant la régulation de l'absorption intestinale et du recyclage macrophagique du fer. Comme aucun mécanisme de régulation ne permet d'augmenter son élimination, le fer en excès s'accumule dans les tissus jusqu'à leur destruction.

Si la prédisposition génétique (homozygotie C282Y) est fréquente, la maladie clinique ne se développe que chez une partie des homozygotes.

Le tableau clinique le plus fréquent est représenté par la fatigue et les douleurs articulaires. La survenue d'une cirrhose, d'un diabète ou d'une insuffisance cardiaque engage le pronostic vital.

Le traitement³ de la surcharge martiale vise à la fois à éliminer l'excès de fer (phase de traitement dite d'induction) et à éviter la reconstitution de la surcharge (phase de traitement dite d'entretien).

Les saignées répétitives constituent le traitement de référence en première intention. L'érythraphérèse permet de soustraire en une seule fois un volume d'hématies plus important que par saignée et donc une quantité de fer supérieure à chaque séance. Cette technique s'adresse aux patients sans anémie ni insuffisance cardiaque. Elle peut constituer une alternative intéressante en cas d'inobservance. Son indication demeure exceptionnelle. Le traitement par chélation du fer par déféroxamine constitue une alternative à utiliser en seconde intention dans les rares cas de contre-indications ou de non-faisabilité (réseau veineux insuffisant) de la soustraction veineuse.

³ « Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène hfe (hémochromatose de type 1) », Recommandations pour la pratique clinique, HAS, juillet 2005.

Hémosidérose

La surcharge en fer secondaire survient chez des patients atteints d'anémie chronique et peut résulter soit de transfusions répétées, soit d'une augmentation de l'absorption intestinale du fer liée à une érythropoïèse inefficace.

Diverses pathologies peuvent donc induire des surcharges martiales. Les plus fréquemment rencontrées en France sont la β -thalassémie, la drépanocytose et les syndromes myélodysplasiques.

Le traitement de la surcharge repose sur l'administration de chélateurs du fer.

Intoxication martiale aiguë

Elle s'observe suite à l'ingestion par des enfants de suppléments en fer, et reste potentiellement mortelle⁴.

La déféroxamine est utilisée comme antidote dans les traitements de l'intoxication martiale aiguës.

Intoxication aluminique chez l'insuffisant rénal dialysé

L'intoxication à l'aluminium, chez les insuffisants rénaux sous dialyse prenant des chélateurs du phosphore à base de sels d'aluminium est responsable d'une encéphalopathie avec démence, convulsions, qui survient parfois plusieurs années après le début de la dialyse. Cette complication est devenue exceptionnelle de nos jours⁵.

Le traitement repose sur l'administration de Desferal, le complexe déféroxamine-fer étant dialysable. Il doit être envisagé chez les patients présentant des signes de surcharge aluminique, ou asymptomatique mais avec une aluminémie supérieure à 2,2 micromol/l et un test au Desferal positif.

Indications diagnostiques – test au Desferal :

Ce test est basé sur le fait que le Desferal n'augmente pas l'excrétion du fer et de l'aluminium au-dessus d'un certain seuil chez le sujet sain.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications thérapeutiques et aux posologies de l'AMM.

6.3.1. Conditionnement : Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

6.3.2. Taux de remboursement : 100 %

⁴ Rev Prescr 2002;22(230):514-5.

⁵ Jaffe JA, Liftman C, Glickman JD. Frequency of elevated serum aluminium levels in adult dialysis patients. Am J Kidney Dis. 2005;46(2):316-9.