



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 avril 2016

déféroxamine

DESFERAL 100 mg/mL, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de 500 mg (CIP : 34009 302 983 7 4)

1 flacon de 2 g (CIP : 34009 355 094 2 0)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Code ATC	V03AC01 (chélateurs du fer)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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 micromoles/L (27 à 81 microgrammes/L). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 18/09/1997 Date du dernier rectificatif : 08/06/2015	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2015 V V03 V03A V03AC V03AC01	Divers Tous autres médicaments Tous autres médicaments Chélateurs du fer Déféroxamine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 15 juin 2011 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23 mars 2011, la Commission a considéré que le SMR de DESFERAL restait important dans ses indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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 micromoles/L (27 à 81 microgrammes/L). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni 3 nouvelles études cliniques, dont 2 dans la bêta-thalassémie et une dans la drépanocytose. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications de l'AMM et réalisées aux posologies recommandées.

4.1.1 Bêta-thalassémie

Les 2 nouvelles études publiées dans la littérature sont les suivantes :

- Une étude de phase II (HYPERION¹) prospective, non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer l'association déférasirox – déféroxamine chez 60 patients atteints d'une cardiosidérose sévère post-transfusionnelle, suivi de déférasirox en monothérapie.
Compte tenu de la méthode non comparative de cette étude, elle ne sera pas détaillée.
- Une étude² randomisée, en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer la supériorité du déféripone (75 mg/kg/jour en 3 prises par voie orale) par rapport à la déféroxamine (perfusion sous-cutanée de 8-10 heures à 50 mg/kg/jour pendant 5 jours par semaine) en termes de variation du taux de ferritine sérique à 5 ans par rapport à l'inclusion, dans le traitement des surcharges en fer chez 88 patients atteints de thalassémie intermédiaire.
Aucune différence significative entre les deux groupes de patients n'a été observée sur le critère de jugement principal.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.2 Drépanocytose

Une nouvelle étude³, randomisée, en ouvert a été publiée. Son objectif principal était d'évaluer la supériorité de déféripone (75 mg/kg/jour en 3 prises par voie orale) par rapport à la déféroxamine (perfusion sous-cutanée de 8-10 heures à 50 mg/kg/jour pendant 5 jours par semaine) en termes de variation du taux de ferritine sérique à 5 ans par rapport à l'inclusion dans le traitement des surcharges en fer chez 60 patients atteints de drépanocytose.

Aucune différence significative entre les deux groupes de patients n'a été observée sur le critère de jugement principal.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

¹ Aydinok Y et al. Effects of deferasirox-deferoxamine on myocardial and liver iron in patients with severe transfusional iron overload. *Blood*. 2015;125:3868-77.

² Calvaruso G et al. Deferiprone versus deferoxamine in thalassemia intermedia: results from a 5-year long-term Italian multicenter randomized clinical trial. *Am. J. Hematol.* 2015;90:634–8.

³ Calvaruso G et al. Deferiprone versus deferoxamine in sickle cell disease: results from a 5-year long-term Italian multicenter randomized clinical trial. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2014;53:265–71.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

■ Le laboratoire a fourni deux nouvelles études de tolérance :

- L'extension de l'étude CORDELIA⁴, étude non randomisée dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance sur une année supplémentaire de traitement par déférasirox ou déféroxamine chez des patients atteints de β -thalassémie majeure avec cardiosidérose sans signe de dysfonction cardiaque.

Compte tenu du faible nombre de patients ayant terminé la période de deux ans de traitement par déféroxamine (29%, n=24/78), cette étude ne permet pas de conclure sur la tolérance au long cours de la déféroxamine.

- Une étude⁵ de phase II randomisée (2:1), en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à 24 semaines du déférasirox (20 mg/kg/jour par voie orale) par rapport à la déféroxamine (175 mg/kg par semaine par voie sous-cutanée) chez 203 patients atteints de drépanocytose avec surcharge en fer post-transfusionnelle.

A la 24^{ème} semaine, parmi les événements indésirables (EI) imputables au traitement selon l'investigateur, les EI les plus fréquemment observés sous déférasirox ont été les troubles gastro-intestinaux, incluant les diarrhées (10,4% versus 3,6%) et les nausées (5,2% versus 3,6%) et ceux les plus fréquemment observés sous déféroxamine ont été les douleurs au site d'injection (7% des patients versus 0).

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/01/2009 au 31/12/2014).

Au cours de cette période, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été détecté. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : manque d'efficacité, intolérance au produit, fièvre, douleur au site d'injection ;
- Investigations: ferritinémie augmentée, augmentation de la créatinémie ;
- Affections oculaires : diminution de l'acuité visuelle ;
- Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, vomissements et nausées.

L'hypercoagulabilité, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale et troubles rénaux et l'insuffisance et arythmie cardiaque ont fait l'objet d'un suivi rapproché dans les précédents PSUR, à la demande des autorités de santé néerlandaises. L'ensemble de ces événements sont désormais suivis uniquement dans le cadre d'une surveillance de routine et les événements insuffisance rénale aigue, troubles tubulaires rénaux et élévation de la créatinine plasmatique ont été ajoutés dans le RCP de DESFERAL.

■ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, concernant notamment les rubriques suivantes :

- 4.4 « mises en garde et précautions d'emploi » : ajout des cas isolés d'insuffisance rénale aigue,
- 4.8 « effets indésirables » : ajout de leucopénies et insuffisance médullaire (fréquence très rare), convulsions (fréquence indéterminée), insuffisance rénale aiguë, troubles tubulaires rénaux, élévation de la créatinine plasmatique (fréquence indéterminée).

■ Au total, ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2015), DESFERAL n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

⁴ Pennell DJ et al. Sustained improvements in myocardial T2* over 2 years in severely iron-overloaded patients with beta thalassemia major treated with deferasirox or deferoxamine. Am.J. Hematol.2015;90:91–6.

⁵ Vichinsky E et al. Efficacy and safety of deferasirox compared with deferoxamine in sickle cell disease: Two-year results including pharmacokinetics and concomitant hydroxyurea. Am. J. Hematol.2013;88:1068–73.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les hémosidéroses secondaires (notamment la thalassémie^{6,7}, la drépanocytose⁸ et les syndromes myélodysplasiques^{9,10}), l'hémochromatose génétique^{11,12,13} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 23 mars 2011, la place de DESFERAL dans la stratégie thérapeutique de ces différentes pathologies n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 23 mars 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital du patient.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ou diagnostique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de DESFERAL est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ DESFERAL est un médicament de première intention dans les hémosidéroses secondaires, l'intoxication martiale aiguë ainsi que dans l'intoxication aluminique chez l'insuffisant rénal dialysé et un médicament de seconde intention dans l'hémochromatose primitive.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DESFERAL reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

⁶ HAS - Protocole national de diagnostic et de soins. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Juin 2008.

⁷ Cappellini MD et al. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT), 3rd edition. Thalassaemia International Federation, 2014.

⁸ HAS - Protocole national de diagnostic et de soins. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Janvier 2010.

⁹ Fenaux P et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2014;25:57-69.

¹⁰ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic syndromes. Version 1. 2016.

¹¹ HAS – Recommandations. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE. Juillet 2005.

¹² HAS – Actes et prestations, ALD : Hémochromatose liée au gène HFE (type 1). Juin 2012.

¹³ Bacon BR et al. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011;54:328-41.