

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 janvier 2014

EXJADE 125 mg, comprimés dispersibles

B/28 (CIP 34009 376 951 1 4)

B/84 (CIP 34009 376 952 8 2)

EXJADE 250 mg, comprimés dispersibles

B/28 (CIP 34009 376 953 4 3)

B/84 (CIP 34009 376 954 0 4)

EXJADE 500 mg, comprimés dispersibles

B/28 (CIP 34009 376 955 7 2)

B/84 (CIP 34009 376 956 3 3)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

DCI	deferasirox
Code ATC (2012)	V03AC03 (chélateur de fer)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« EXJADE est également indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté. »

SMR	Le service médical rendu par EXJADE dans le traitement de la surcharge en fer chez les patients atteints de thalassémie non dépendant des transfusions est important.
ASMR	<p>Dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des modalités de démonstration de l'efficacité d'EXJADE dans l'étude pivot dont les résultats doivent être interprétés avec prudence, - de l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients ne pouvant prendre de la déféroxamine, - des incertitudes sur la tolérance rénale à long terme, qui peuvent s'avérer particulièrement préoccupantes en pédiatrie, - de l'absence de données disponibles sur la possibilité ou non de reprendre ce traitement chez des patients ayant de nouveau accumulé du fer après avoir atteint une balance martiale satisfaisante, - de la difficulté de cerner la population pour laquelle un traitement par déféroxamine est inadapté et donc du risque de mésusage associé, <p>la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu par EXJADE est mineure (ASMR IV).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée pays rapporteur : France) : 28/08/2006 Date de l'extension d'indication : 20/12/2012 L'AMM est associée à un plan de gestion des risques et à une demande d'étude complémentaire (étude de cohorte observationnelle chez les patients de 10 ans ou plus avec syndrome thalassémique non dépendants des transfusions).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament orphelin Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2012 V Divers V03 Tous autres médicaments V03A Tous autres médicaments V03AC Chélateur du fer V03AC03 deferasirox

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'EXJADE dans une nouvelle indication « traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté ».

EXJADE était déjà indiqué dans le traitement de de la surcharge en fer chronique secondaire :

- à des transfusions sanguines fréquentes (≥ 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients de 6 ans et plus qui présentent une bêta-thalassémie majeure.
- à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez certains groupes de patients.

Ces indications ont fait l'objet d'un examen par la Commission de la transparence en date du 20/09/2006.

Un avis de renouvellement d'inscription de l'ensemble des indications de cette spécialité sera rendu dans le même temps et fait l'objet d'un avis spécifique.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« EXJADE est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.

EXJADE est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (≥ 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients de 6 ans et plus qui présentent une bêta-thalassémie majeure.

EXJADE est aussi indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants :

- les patients âgés de 2 à 5 ans présentant, une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (≥ 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).
- les patients âgés de 2 ans et plus présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines peu fréquentes (<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).
- Les patients âgés de 2 ans et plus présentant d'autres types d'anémies. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement chélateur du fer ne doit être initié que lorsque la présence d'une surcharge en fer a été mise en évidence (concentration hépatique en fer [CHF] ≥ 5 mg Fe/g de poids sec ou ferritinémie persistante >800 $\mu\text{g/l}$). La mesure de la CHF est la méthode de choix pour évaluer la surcharge en fer, elle doit être employée lorsqu'elle est disponible. Une attention particulière doit être appliquée pendant le traitement chélateur afin de minimiser le risque de chélation excessive chez tous les patients traités.

Dose initiale : La dose journalière initiale recommandée d'EXJADE chez les patients présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions est de 10 mg/kg de poids corporel.

Ajustement de la dose : Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois. Après 3 à 6 mois de traitement, une augmentation de la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg doit être envisagée si la CHF du patient est ≥ 7 mg Fe/g de poids sec ou si la ferritinémie est >2000 $\mu\text{g/l}$ de façon persistante et n'a pas tendance à diminuer et si le patient tolère bien le médicament. Les doses supérieures à 20 mg/kg ne sont pas recommandées car il n'y a pas d'expérience à ces doses chez les patients qui présentent des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions.

Chez les patients pour qui la CHF n'a pas été évaluée et pour qui la ferritinémie est ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, la dose ne doit pas dépasser 10 mg/kg.

Chez les patients pour qui la dose a été augmentée à plus de 10 mg/kg, une réduction de la dose à 10 mg/kg ou moins est conseillée lorsque la CHF est <7 mg Fe/g de poids sec ou lorsque la ferritinémie est ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

Arrêt du traitement : Lorsqu'une charge corporelle en fer satisfaisante a été obtenue (CHF <3 mg Fe/g de poids sec ou ferritinémie <300 $\mu\text{g/l}$), le traitement doit être arrêté. **Il n'y a pas de données disponibles sur la reprise du traitement chez des patients ayant de nouveau accumulé du fer après avoir atteint une balance martiale satisfaisante, par conséquent la reprise du traitement ne peut être recommandée.** »

Pour les populations particulières, se reporter au RCP.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1, 2}

Les thalassémies sont des maladies héréditaires caractérisées par une diminution de la production de l'hémoglobine (Hb) normale du fait d'un défaut de synthèse de la chaîne d'alpha-globine (alpha-thalassémies) ou des chaînes de bêta-globine (bêta-thalassémies).

Trois principaux types de bêta-thalassémies (BT) sont décrits (BT-mineure, intermédiaire et majeure) de même pour les alpha thalassémies (thalassémie alpha plus et trait thalassémique alpha, hémoglobinoïde H et hydrops fœtal de Bart).

La définition des thalassémies intermédiaires (TI) est clinique avec une anémie moins sévère et une révélation plus tardive que dans les thalassémies majeures. Le critère retenu dans le registre national pour le groupe des TI est : absence d'indication d'un régime transfusionnel systématique avant l'âge de 4 ans (le régime transfusionnel systématique étant défini par la réalisation de 8 transfusions ou plus par an). Les TI sont hétérogènes dans leur présentation clinique avec des degrés d'anémie très variable.

Ainsi, seules les formes les moins sévères de thalassémies ne sont pas dépendantes des transfusions (TNDT) ; il s'agit des :

- bêta-thalassémies intermédiaires (BTI),
- certaines hémoglobinoïde E - bêta-thalassémie (HBe-BT) et certaines hémoglobinoïde H (alpha-thalassémie).

Chez ces patients, la surcharge est d'installation progressive et ne devient détectable qu'après l'âge de 10 ans ; son importance n'est pas que la conséquence des transfusions mais celle d'une absorption exagérée du fer au niveau intestinal et d'un mauvais circuit interne fer du fer du fait d'une érythropoïèse inefficace. En l'absence de prise en charge, après l'âge de 30 ans, la surcharge martiale devient comparable à celle des patients avec thalassémies majeures sous programme transfusionnel chronique.

La prise en charge de ces surcharges en fer repose sur la prescription de chélateur du fer avec en première intention le DESFERAL (déféroxamine), administré par voie parentérale, disponible en ville et à l'hôpital. Cette spécialité peut être administrée par :

- voie sous-cutanée lente, au moyen d'une pompe à perfusion miniaturisée portable, pendant une période de 8 à 12 heures voire 24 heures, à utiliser 5 à 7 fois par semaine.
- perfusion intraveineuse lors d'une transfusion sanguine,
- perfusion intraveineuse continue : des systèmes implantables peuvent être utilisés pour un traitement chélateur intensif.

Compte-tenu du mode d'administration de DESFERAL, lourd et contraignant pour le patient, il existe un besoin thérapeutique de mise à disposition de spécialités administrées *per os*.

¹ Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Guide ALD HAS juin 2008.

² Orphanet

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Ce sont les autres chélateurs de fer disponibles sur le marché.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR/ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
DESFERAL (deferroxamine) Novartis Pharma	oui	Hémosidérose secondaire	23/03/ 2011	SMR important ASMR : NA	oui
FERRIPROX (défiriprone)	oui	Traitement de la surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté	12/04/ 2000	SMR important ASMR I par rapport à l'absence de traitement de recours lorsque la déféroxamine est contre-indiquée ou s'accompagne d'une toxicité sévère chez les patients présentant une thalassémie majeure	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Dans l'extension d'indication « traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté » il n'y a pas de comparateur pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Suisse	En cours	
Allemagne	En cours	
Pays-Bas	En cours	
Grèce	En cours	
Suède	En cours	
Royaume-Uni	En cours	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	20/09/2006 Inscription
Indication	<p>Traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (≥ 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients qui présentent une bêta-thalassémie majeure, âgés de 6 ans et plus (indication 1).</p> <p>Traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients présentant d'autres anémies, - patients âgés de 2 à 5 ans, - patients présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire des transfusions sanguines peu fréquentes (< 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires). (indication 2)
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	<p>Indication 1 : <i>La Commission de la Transparence, malgré la non démonstration stricte de la non infériorité d'EXJADE par rapport au DESFERAL dans la population globale de l'étude 107 et les risques d'intolérance rénale, estime qu'EXJADE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au DESFERAL compte tenu de l'amélioration de la qualité de vie qu'il induit et des modalités d'utilisation permettant une meilleure prise en charge des patients.</i></p> <p>Indication 2 : <i>Dans cette deuxième indication, la Commission de la Transparence estime qu'EXJADE apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) lorsqu'aucun autre traitement ne peut être proposé.</i></p> <p><i>Dans la situation où FERRIPROX peut être utilisé, la Commission de la Transparence ne peut se prononcer sur les performances respectives des deux médicaments faute de données comparatives.</i></p>
Etudes demandées	<p>« La Commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude de suivi des patients traités par la spécialité EXJADE ».</p> <p>Les résultats de cette étude seront présentés dans l'avis de renouvellement d'inscription.</p>

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication repose sur :

- Une étude clinique de phase II (Etude Thalassa-A2209) dont l'objectif était de comparer l'efficacité d'EXJADE par rapport au placebo en terme de réduction de la surcharge en fer mesurée par la concentration de fer hépatique (LIC) chez des patients avec TNDT.
- Une étude de phase I/II (A2202), ouverte qui a évalué la tolérance d'EXJADE chez des patients avec hémochromatose héréditaire,
- Deux publications (Ladis 2010 et Voskaridou 2010) qui ont évaluées la tolérance d'EXJADE. Compte-tenu de leur méthodologie (faible effectif (n=11), caractère ouvert..), ces études ne seront pas détaillées dans cet avis.

09.1 Efficacité

Etude Thalassa (A2209)

Méthode : Etude de phase II, comparative, EXJADE (5 et 10 mg) versus placebo randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité en termes de réduction de la LIC à 52 semaines chez 166 patients avec une thalassémie non dépendante des transfusions (TNDT).

Critères d'inclusion : Patients de 10 ans et plus avec une TNDT :

- n'ayant pas reçu de transfusion depuis 6 mois,
- avec une LIC \geq 5 mg Fe/g mesuré par RMN R2 et une ferritinémie >300 ng/mL.

Traitements :

EXJADE 5 mg, n=55

EXJADE 10 mg, n=55,

Placebo, n=56.

Critère principal de jugement : Variation de la concentration en fer hépatique (LIC) à 52 semaines par rapport à l'inclusion.

RESULTATS :

A l'inclusion les caractéristiques des patients n'étaient pas strictement comparables. En effet, des différences sont observées en termes de :

- LIC à l'inclusion (dont les taux ont un impact sur l'efficacité potentielle des traitements) : les patients des groupes EXJADE avaient des taux supérieurs à ceux du groupe placebo avec une LIC > 7 mg Fe/g de poids sec chez 81,9% des patients du groupe EXJADE 5 mg, 85,5% des patients du groupe EXJADE 10 mg et 75% des patients du groupe placebo.
- Antécédents de transfusions (qui ont un impact sur la surcharge en fer) : 89,1% des patients, 90,9% et 82,1%.
- Traitements antérieurs par chélateurs de fer (qui renseignent sur le profil des patients et notamment sur leur résistance aux traitements) : 14,5% des patients, 29,1% et 35,7%.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion, non strictement comparables notamment en termes de LIC, d'antécédents de transfusions et de traitement chélateur peuvent possiblement surestimer l'effet observé.

Une Hbe-Thalassémie était diagnostiquée chez 29,5% des patients, tandis que 57,2% des patients présentaient une béta-thalassémie (de sévérité non précisée) et 13,3% une alpha thalassémie (de sévérité non précisée). Ainsi, le caractère dépendant ou non des transfusions des thalassémies (tel que défini dans l'extension d'indication) des patients inclus ne peut être précisé compte-tenu des informations disponibles.

Après 52 semaines de traitement, une réduction significative de la LIC a été observée dans les deux groupes traités par EXJADE par rapport au placebo :

- Avec EXJADE 5 mg, réduction de -1,95 mg/Fe/g dw [-2,84 ; -0,96] versus 0,38 [-0,59 ; 1,34] sous placebo, différence -2,33 [-3,89 ; -0,76], $p < 0,001$.
- Avec EXJADE 10 mg, réduction de -3,80 mg/Fe/g dw [-4,76 ; -2,85] versus 0,38 [-0,59 ; 1,34] sous placebo, différence -4,18 [-5,71 ; -2,64], $p < 0,001$.

Compte-tenu des caractéristiques des patients à l'inclusion, non strictement comparables notamment en termes de LIC, d'antécédents de transfusions et de traitement chélateur, les résultats de cette étude Thalassa doivent être interprétés avec prudence.

09.2 Tolérance

9.2.1. Issue des études

Dans l'étude Thalassa, des effets indésirables ont été observés chez 13/55 patients (23,6%) des patients du groupe EXJADE 5 mg, 18/55 (32,7%) des patients du groupe EXJADE 10 mg et 9/56 (16,1%) des patients du groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) ont été :

- Diarrhées : 0 patients versus 5 patients versus 1 patient,
- Rash : 2 versus 5 versus 1,
- Nausée : 3 versus 4 versus 4.

Dans l'étude A2202, réalisée chez des patients avec hémochromatose héréditaire, des effets indésirables ont été observés chez 35/49 patients (71,4%). Les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) ont été :

- Des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausée douleur abdominale) : 49%,
- Des troubles des paramètres biologiques (créatinine, ALAT) : 28,6%.

Ces effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe EXJADE 10 mg que dans le groupe EXJADE 5 mg.

9.2.2. Issue du RCP

Selon le RCP, « les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement chronique par EXJADE chez des patients adultes et pédiatriques comprennent les troubles gastro-intestinaux chez environ 26% des patients (principalement nausées, vomissements, diarrhées, ou douleurs abdominales) et un rash cutané chez environ 7% des patients. Ces réactions sont doses-dépendantes, essentiellement légères à modérées, généralement transitoires et pour la plupart résolutive même si le traitement est poursuivi.

Au cours des essais cliniques, des augmentations de plus de 33% de la créatininémie, obtenues au moins à deux occasions successives, parfois au-dessus de la limite supérieure de la normale, ont été observées chez 36% des patients. Elles étaient dose-dépendantes... »

Le profil de tolérance d'EXJADE n'est pas différent d'une indication à l'autre.

9.2.3. Données de pharmacovigilance et PGR

L'effet indésirable principal d'EXJADE identifié dans le PGR est l'élévation de la créatinine. Les autres risques identifiés dans le PGR sont les tubulopathies, l'élévation des transaminases, les hémorragies gastri-intestinales, ulcères et oesohagites, les pertes d'audition et les troubles oculaires. Pour plus d'informations sur ces risques et leur suivi, se reporter au site internet de l'EMA³.

³http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000670/WC500138928.pdf.

Discussion

« Les discussions des membres du Comité technique de pharmacovigilance ont essentiellement porté sur les névrites optiques, les nécroses tubulaires aiguës, les néphrolithiases, les hypocalcémies, les hyperammoniémies, les DRESS, les agranulocytoses/neutropénies fébriles et les décès.

Compte tenu des données présentées, il apparaît nécessaire de rajouter les effets indésirables suivants dans le RCP d'Exjade: « perforations digestives », « nécroses tubulaires aiguës », « néphrolithiases », « névrite optique » (d'autant que cet effet indésirable fait partie des risques identifiés dans le PGR européen), « neutropénie ».

Une revue détaillée des cas de décès (en relation avec les doses administrées), des DRESS (avec des critères de recherche élargis) et des hypocalcémies ainsi qu'une surveillance renforcée des cas d'ostéomalacie et d'hyperammoniémie devra être réalisée dans les prochains PSUR. La question de la sélectivité du déférasirox pour le calcium ainsi que la nécessité de surveiller la calcémie chez les patients traités (en particulier en pédiatrie) se pose. L'affinité du déférasirox pour les cations divalents, notamment le calcium, doit être précisée d'autant que ces données existent dans le RCP du Desféral.

De plus, les patients pédiatriques devront être particulièrement surveillés (en particulier, depuis l'obtention de la nouvelle indication chez des patients de plus de 10 ans avec un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions). La surveillance des effets rénaux, en particulier en pédiatrie est d'autant plus importante que le traitement peut être de longue durée chez ces patients. »

Conclusions du Comité technique de Pharmacovigilance (CTPV)

« Les membres du Comité technique de Pharmacovigilance se sont prononcés à l'unanimité en faveur du maintien du suivi national de l'ensemble des effets indésirables d'Exjade.

Il sera demandé au laboratoire de fournir des données d'exposition précises pour les patients pédiatriques.

Par ailleurs, l'ensemble des données disponibles concernant l'utilisation hors AMM y compris concernant des situations susceptibles de potentialiser la survenue d'effets indésirables (utilisations dans des situations contre-indiquées, utilisations chez des patients présentant une ferritinémie basse) devra être transmise.

Les effets indésirables suivants : « perforations digestives », « nécroses tubulaires aiguës », « néphrolithiases », « névrite optique », « neutropénie » devront être ajoutés dans la rubrique « effets indésirables » du RCP d'Exjade.

Une revue détaillée des cas de décès, des DRESS et des cas d'hypocalcémie ainsi que la surveillance renforcée des cas d'ostéomalacie et d'hyperammoniémie seront demandées au laboratoire dans le cadre du prochain PSUR.

L'avis du groupe de travail « Interactions Médicamenteuses » (IAM) sera sollicité concernant les interactions entre le déférasirox et le lithium d'une part et le déférasirox et le busulfan d'autre part. »

Ainsi, la poursuite du suivi a été considéré comme indispensable par le CTPV en raison du taux de notification soutenu, à distance de l'AMM, de la part importante d'effets indésirables graves, de l'utilisation en pédiatrie et des toxicités décrites. Les recommandations du CTPV sont en cours d'évaluation à l'EMA.

⁴<http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-des-groupes-de-travail-comites-commissions-Comites-techniques>.

09.3 Résumé & discussion

Principales données d'efficacité :

La demande d'extension d'indication repose principalement sur l'étude de phase II, Thalassa (A2209) dont l'objectif était de comparer l'efficacité d'EXJADE par rapport au placebo en termes de réduction des concentrations de fer hépatique (LIC) chez 166 patients avec TNDT.

Après 52 semaines de traitement, une réduction significative de la LIC a été observée dans les deux groupes traités par EXJADE par rapport au placebo :

- Avec EXJADE 5 mg, réduction de -1,95 mg/Fe/g de poids sec [-2,84 ; -0,96] versus 0,38 [-0,59 ; 1,34] sous placebo, différence -2,33 [-3,89 ; -0,76], $p < 0,001$.
- Avec EXJADE 10 mg, réduction de -3,80 mg/Fe/g de poids sec [-4,76 ; -2,85] versus 0,38 [-0,59 ; 1,34] sous placebo, différence -4,18 [-5,71 ; -2,64], $p < 0,001$.

Ces résultats doivent être interprétés compte tenu la possible surestimation de l'effet observé du fait des caractéristiques des patients à l'inclusion, non strictement comparables notamment en termes de LIC, d'antécédents de transfusions et de traitement chélateur.

Principales données de tolérance :

L'effet indésirable principal d'EXJADE identifié dans le PGR est l'élévation de la créatininémie. Les autres effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux chez environ 26% des patients (principalement nausées, vomissements, diarrhées, ou douleurs abdominales) et un rash cutané chez environ 7% des patients.

Suite à l'analyse des derniers PSUR les membres du Comité technique de Pharmacovigilance se sont prononcés à l'unanimité en faveur du maintien du suivi national de l'ensemble des effets indésirables d'Exjade.

Par ailleurs, le CTPV a recommandé que les effets indésirables suivants : « perforations digestives », « nécroses tubulaires aiguës », « néphrolithiasés », « névrite optique », « neutropénie » soient être ajoutés dans la rubrique « effets indésirables » du RCP d'Exjade.

Une revue détaillée des cas de décès, des DRESS et des cas d'hypocalcémie ainsi que la surveillance renforcée des cas d'ostéomalacie et d'hyperammoniémie seront demandées au laboratoire dans le cadre du prochain PSUR.

De plus, les enfants devront être particulièrement surveillés (en particulier, depuis l'obtention de la nouvelle indication chez des patients de plus de 10 ans avec un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions). La surveillance des effets rénaux, en particulier en pédiatrie est d'autant plus importante que le traitement peut être de longue durée chez ces patients

Ainsi, la poursuite du suivi a été considérée comme indispensable par le CTPV en raison du taux de notification soutenu à distance de l'AMM, de la part importante d'effets indésirables graves, de l'utilisation en pédiatrie et des toxicités décrites.

Discussion :

Compte-tenu des caractéristiques des patients à l'inclusion, non strictement comparables notamment en termes de LIC, antécédents de transfusions et de traitement chélateur, les résultats de l'étude doivent être interprétés compte tenu la possible surestimation de l'effet observé.

Par ailleurs, on ne dispose pas de données spécifiques dans l'indication retenue par l'AMM, à savoir les patients chez lesquels le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.

En termes de tolérance, un taux de notification soutenu d'effets indésirables à distance de l'AMM a été observé dans les derniers PSUR avec une part importante d'effets indésirables graves et des

incertitudes sur la tolérance rénale à long terme, qui peuvent s'avérer particulièrement préoccupantes en pédiatrie.

Il n'existe à ce jour, pas de données disponibles sur la reprise du traitement chez des patients ayant de nouveau accumulé du fer après avoir atteint une charge corporelle en fer satisfaisante.

09.4 Programme d'études

L'AMM est associée à un plan de gestion des risques et à une demande d'étude de cohorte observationnelle chez les patients de 10 ans ou plus avec thalassémie non dépendante des transfusion.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les thalassémies sont des maladies héréditaires caractérisées par une diminution de la production de l'hémoglobine (Hb) normale du fait d'un défaut de synthèse de la chaîne d'alpha-globine (alpha-thalassémie) ou des chaînes de bêta-globine (bêta-thalassémies).

Seules les formes les moins sévères de ces pathologies sont indépendantes des transfusions (TNDT) ; il s'agit des :

- bêta-thalassémies intermédiaires (BTI),
- certaines hémoglobine E - bêta-thalassémie (HBe-BT) et certaines hémoglobinoses H (alpha-thalassémie) où l'anémie est moins sévère et nécessitent ou non des transfusions occasionnelles.

Les patients atteints de TNDT présentent une érythropoïèse inefficace entraînant une augmentation du facteur-15 de croissance et de différenciation (GDF15). Dans ce contexte une surcharge en fer peut se développer chez l'adulte même en l'absence de transfusion sanguine, à, cependant, des fréquences moindres que dans les formes sévères de thalassémies.

La prise en charge de ces surcharges en fer repose sur la prescription de chélateurs du fer avec en première intention le DESFERAL (déféroxamine), administré par voie injectable, disponible en ville et à l'hôpital et ayant de multiples indications.

Place d'EXJADE :

Compte-tenu de son indication, EXJADE (déférasirox) pourrait être proposé aux patients lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté. Cependant la Commission attire l'attention sur le caractère imprécis du terme « inadapté » ouvrant la possibilité d'un mésusage d'EXJADE en première intention à tous les patients.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▮ La surcharge chronique en fer peut se compliquer d'affections ayant des conséquences graves en termes de morbidité et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ▮ Ce médicament, chélateur de fer, peut être considéré comme un traitement à visée curative.
- ▮ Son rapport efficacité/effet indésirables est important
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques chez la plupart des patients.
- ▮ Traitement de deuxième intention chez les patients chez lesquels la déféroxamine est mal tolérée ou inadaptée.

▮ Intérêt de santé publique :

La surcharge en fer est une complication grave mais qui se présente peu fréquemment dans les syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, correspondant aux formes les moins sévères de ces pathologies. Aussi, le fardeau représenté par l'extension d'indication d'EXJADE est au mieux faible, du fait de la rareté des maladies concernées (BTI, certaines HBe-BT et hémoglobinoïse H), et du fait que ce traitement est limité aux patients chez lesquels le traitement par déféroxamine est contre-indiqué.

L'amélioration de la prise en charge des maladies rares étant une des priorités identifiées (GTNDO*, Plan Maladies Rares), le traitement de ces affections est un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, en l'absence de données versus comparateur actif, l'impact supplémentaire d'EXJADE sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités n'est pas quantifiable. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

La transposabilité des résultats n'est pas garantie du fait notamment d'une différence à l'inclusion du groupe traité par placebo (en termes de LIC, d'antécédents de transfusion et de traitements antérieurs par chélateurs de fer) ayant pu entraîner une surestimation de l'effet d'EXJADE, de l'inclusion de patients pour lesquels le caractère dépendant ou non des transfusions n'était pas précisé et du fait de l'absence de données pour les patients répondant à l'extension d'indication (ceux pour lesquels le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté).

Au total, il n'est pas attendu pour EXJADE d'intérêt de santé publique dans cette extension d'indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EXJADE est important dans l'extension d'indication « traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté » et aux posologies de l'AMM.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté, compte tenu :

- des modalités de démonstration de l'efficacité d'EXJADE dans l'étude pivot dont les résultats doivent être interprétés avec prudence,
- de l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients ne pouvant prendre de la déféroxamine,
- des incertitudes sur la tolérance rénale à long terme, qui peuvent s'avérer particulièrement préoccupantes en pédiatrie,
- de l'absence de données disponibles sur la possibilité ou non de reprendre ce traitement chez des patients ayant de nouveau accumulé du fer après avoir atteint une balance martiale satisfaisante,
- de la difficulté de cerner la population pour laquelle un traitement par déféroxamine est inadapté et donc du risque de mésusage associé,

la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu par EXJADE est mineure (ASMR IV).

011.3 Population cible

La population cible d'EXJADE dans cette extension d'indication correspond aux patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté. Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

Seules les formes les moins sévères de thalassémies ne sont pas dépendantes des transfusions (TNDT) ; il s'agit des :

- bêta-thalassémies intermédiaires (BTI),
- certaines hémoglobine E - bêta-thalassémie (HBe-BT) et certaines hémoglobinoïde H (alpha-thalassémie) où l'anémie est moins sévère et qui nécessitent ou non des transfusions occasionnelles.

Selon le registre national des patients atteints de thalassémie :

- 163 patients présentent un diagnostic de bêta-thalassémie intermédiaire, dont 80% ne sont pas dépendants des transfusions,
- 80 patients présentent un diagnostic de alpha-thalassémie intermédiaire, en général moins anémiques que les patients bêta-thalassémiques et restent, la plupart du temps, transfusion-indépendants.

Compte tenu de ces données la population cible d'EXJADE dans cette extension d'indication peut être estimée au maximum à 200 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.