

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

EXJADE (déférasirox), chélateur de fer

Progrès thérapeutique mineur 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

L'essentiel

- ▶ EXJADE a désormais l'AMM 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 (TNDT), lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.
- ▶ EXJADE a démontré son efficacité par rapport au placebo en termes de réduction de la concentration hépatique en fer (CHF) chez des patients avec un syndrome TNDT. Chez ces patients, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté, EXJADE est la seule alternative disponible.
- ▶ Il persiste des incertitudes en termes de tolérance rénale à long terme, qui peuvent s'avérer particulièrement préoccupantes en pédiatrie. 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 charge corporelle en fer satisfaisante, pose un problème en pratique clinique.

Indications préexistantes

EXJADE avait déjà l'AMM dans le traitement de certains cas de surcharges en fer chronique secondaires à des transfusions sanguines. Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

La prise en charge de la surcharge 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 de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Compte-tenu de son indication, EXJADE 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 qui pourrait être administré en première intention à tous les patients.

Données cliniques

Une étude a comparé l'efficacité d'EXJADE versus placebo chez 166 patients avec un syndrome TNDT. Après 52 semaines de traitement, une réduction significative de la concentration de fer hépatique 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, $p < 0,001$.
- 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, $p < 0,001$.

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

L'effet indésirable principal d'EXJADE est rénal (élévation de la créatininémie). Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés 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. Ces réactions sont doses-dépendantes, essentiellement légères à modérées, généralement transitoires et pour la plupart résolutive même si le traitement est poursuivi.

Les effets indésirables suivants : perforations digestives, nécroses tubulaires aiguës, néphrolithiases, névrite optique, neutropénie ont été ajoutés dans la rubrique « effets indésirables » de l'AMM.

Une revue détaillée des cas de décès, de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Signs) et d'hypocalcémie ainsi que la surveillance renforcée de l'ostéomalacie et de l'hyperammoniémie sont demandées au laboratoire dans le prochain rapport de pharmacovigilance.

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 TNDT). La surveillance des effets rénaux, en particulier en pédiatrie, est d'autant plus importante que le traitement peut être de longue durée.

Un taux de notification soutenu d'effets indésirables à distance de l'AMM a été observé avec une part importante d'effets indésirables graves. Les incertitudes sur la tolérance rénale à long terme sont particulièrement préoccupantes en pédiatrie.

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.

A ce jour, il n'existe pas de donnée clinique disponible sur la reprise du traitement chez des patients ayant de nouveau accumulé du fer après avoir atteint une charge corporelle en fer satisfaisante.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* est important.
L'amélioration du service médical rendu** est mineure (ASMR IV) dans la nouvelle indication.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 janvier 2014 (CT-13213) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »