



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 janvier 2017

déférasirox

EXJADE 90 mg, comprimés pelliculés

B/30 (CIP : 34009 300 617 1 8)

B/90 (CIP : 34009 300 617 2 5)

B/300 (CIP : 34009 550 225 2 7)

EXJADE 180 mg, comprimés pelliculés

B/30 (CIP : 34009 300 617 4 9)

B/90 (CIP : 34009 300 617 5 6)

B/300 (CIP : 34009 550 225 3 4)

EXJADE 360 mg, comprimés pelliculés

B/30 (CIP : 34009 300 617 6 3)

B/90 (CIP : 34009 300 617 7 0)

B/300 (CIP : 34009 550 225 4 1)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Code ATC	V03AC03 (chélateurs du fer)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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 pédiatriques 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 adultes et pédiatriques 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 adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus présentant d'autres types d'anémies. 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. »
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (AMM centralisée) EXJADE comprimés dispersibles: 28/08/2006 Date AMM EXJADE comprimés pelliculés : 22/03/2016 L'AMM est associée à un plan de gestion des risques et à une demande d'études complémentaires (cf. paragraphe 05.2 de l'avis)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle (les établissements de transfusion sanguine autorisés à dispenser des médicaments dérivés du sang aux malades qui y sont traités, inclus) Renouvellement non restreint Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement EXJADE n'a plus le statut de médicament orphelin depuis septembre 2016	
Classification ATC	2016 V V03 V03A V03AC V03AC03	Divers Tous autres médicaments Tous autres médicaments Chélateurs du fer déférasirox

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités EXJADE 90 mg, 180 mg et 360 mg, comprimés pelliculés qui sont un complément de gamme des spécialités déjà inscrites EXJADE 125 mg, 250 mg et 500 mg, comprimés dispersibles. Leurs indications sont identiques.

EXJADE comprimé pelliculé a été développé dans l'objectif de faciliter la prise du traitement par les patients en raison de la mauvaise palatabilité et des modalités de prise de la forme dispersible actuelle. Cette nouvelle formulation se destine à remplacer définitivement EXJADE en comprimé dispersible. Le laboratoire prévoit que ces derniers ne soient plus disponibles en France environ six mois après la mise à disposition d'EXJADE en comprimé pelliculé.

L'AMM repose sur des études de pharmacocinétique qui ont notamment montré une biodisponibilité plus élevée de cette nouvelle forme EXJADE comprimés pelliculés par rapport à la forme EXJADE comprimés dispersibles. **La posologie de cette nouvelle forme est par conséquent différente de celle recommandée pour la forme actuelle** : en cas de passage de la forme comprimé dispersible à la forme comprimé pelliculé, la dose de comprimé pelliculé doit être 30 % moins élevée que la dose de comprimé dispersible, d'où de nouveaux dosages adaptés. Les modalités de transition d'une forme à l'autre ainsi que les équivalences de doses pour les deux formulations sont précisées dans le RCP.

S'agissant des **modifications du mode d'administration**, ces nouveaux comprimés :

- peuvent être pris avec un repas léger ou à jeun, à la différence des comprimés dispersibles dont la prise doit se faire uniquement à jeun au moins 30 minutes avant un repas ;
- peuvent être écrasés et administrés dans une petite quantité de nourriture non solide chez les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés en entier.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

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. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

Surcharge en fer post-transfusionnelle

Il est recommandé que le traitement soit initié après la transfusion d'environ 20 unités de concentrés érythrocytaires (CE) (soit 100 ml/kg) ou lorsque le suivi clinique met en évidence la présence d'une surcharge en fer (par exemple ferritinémie $> 1\,000$ µg/l). Les doses (en mg/kg) doivent être calculées et arrondies au comprimé le plus proche.

Les objectifs du traitement chélateur du fer sont d'éliminer le fer apporté par les transfusions et si nécessaire de réduire la surcharge en fer existante.

La forme EXJADE comprimés pelliculés a montré une biodisponibilité plus élevée par rapport à la forme EXJADE comprimés dispersibles (voir rubrique 5.2 du RCP). En cas de passage de la forme comprimés dispersibles à la forme comprimés pelliculés, la dose de comprimés pelliculés doit être 30 % moins élevée que la dose de comprimés dispersibles, arrondie au dosage le plus proche du comprimé entier disponible.

Les équivalences de doses pour les deux formulations figurent dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Doses recommandées en cas de surcharge en fer post-transfusionnelle

	Comprimés pelliculés	Comprimés dispersibles	Transfusions	Ferritinémie
Dose initiale	14 mg/kg/jour	20 mg/kg/jour	Après 20 unités de concentrés érythrocytaires (environ 100 ml/kg)	OU >1 000 µg/l
Dose initiale alternative	21 mg/kg/jour	30 mg/kg/jour	>14 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (environ >4 unités/mois pour un adulte)	
	7 mg/kg/jour	10 mg/kg/jour	<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (environ <2 unités/mois pour un adulte)	
Chez les patients bien équilibrés avec un traitement par la déféroxamine	Un tiers de la dose de déféroxamine	La moitié de la dose de déféroxamine		
Surveillance	Mensuelle			
Taux ciblé	500-1 000 µg/l			
Paliers d'ajustement (tous les 3-6 mois)	Augmentation			>2 500 µg/l
	3,5-7 mg/kg/jour Jusqu'à 28 mg/kg/jour	5-10 mg/kg/jour Jusqu'à 40 mg/kg/jour		
	Diminution			<2 500 µg/l
	3,5-7 mg/kg/jour Chez les patients traités à des doses >21 mg/kg/jour	5-10 mg/kg/jour Chez les patients traités à des doses >30 mg/kg/jour		
	Quand l'objectif est atteint			500-1 000 µg/l
Dose maximale	28 mg/kg/jour	40 mg/kg/jour		
Envisager l'interruption du traitement	<500 µg/l			

[...] »

« Syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions

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 µg/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.

La forme EXJADE comprimés pelliculés a montré une biodisponibilité plus élevée par rapport à la forme EXJADE comprimés dispersibles (voir rubrique 5.2 du RCP). En cas de passage de la forme comprimés dispersibles à la forme comprimés pelliculés, la dose de comprimés pelliculés doit être 30 % moins élevée que la dose de comprimés dispersibles arrondie au dosage le plus proche du comprimé entier disponible.

Les équivalences de doses pour les deux formulations figurent dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Doses recommandées en cas de syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions

	Comprimés pelliculés	Comprimés dispersibles	Concentration hépatique en fer (CHF)*		Ferritinémie
Dose initiale	7 mg/kg/jour	10 mg/kg/jour	≥5 mg Fe/g de poids sec	ou	> 800 µg/l
Surveillance					Mensuelle
Paliers d'ajustement (tous les 3-6 mois)	Augmentation		≥7 mg Fe/g de poids sec	ou	> 2 000 µg/l
	3,5-7 mg/kg/jour	5-10 mg/kg/jour			
	Diminution		<7 mg Fe/g de poids sec	ou	≤ 2 000 µg/l
	3,5-7 mg/kg/jour	5-10 mg/kg/jour			
Dose maximale	14 mg/kg/jour	20 mg/kg/jour			
	7 mg/kg/jour Pour les patients adultes Pour les patients pédiatriques	50 mg/kg/jour	Non évalué	et	≤ 2 000 µg/l
Interruption			<3 mg Fe/g de poids sec	ou	<300 µg/l
Reprise de traitement	Non recommandée				

*La CHF est la méthode privilégiée pour la détermination des surcharges en fer.

[...] »

« Populations particulières

Sujets âgés (≥ à 65 ans)

Les recommandations sur la posologie chez le sujet âgé sont les mêmes que celles décrites ci-dessus. Dans les études cliniques, la fréquence des effets indésirables a été plus élevée chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes (en particulier, les diarrhées). Une surveillance attentive des effets indésirables nécessitant un ajustement de la dose est nécessaire chez ces patients.

Population pédiatrique

Surcharge en fer post-transfusionnelle :

Les recommandations sur la posologie chez l'enfant âgé de 2 à 17 ans présentant une surcharge en fer post transfusionnelle sont les mêmes que chez l'adulte. L'évolution du poids au cours du temps chez l'enfant doit être prise en considération dans le calcul de la dose.

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans présentant une surcharge en fer post transfusionnelle, l'exposition est plus faible que chez l'adulte (voir rubrique 5.2 du RCP). Ce groupe d'âge peut nécessiter des doses plus élevées que celles nécessaires chez l'adulte. Toutefois, la dose initiale devra être la même que celle de l'adulte, elle sera adaptée ensuite individuellement.

Syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions :

Chez les enfants présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions, la dose ne doit pas dépasser 7 mg/kg. Chez ces patients, un contrôle plus étroit de la CHF et de la ferritinémie est indispensable pour éviter une chélation excessive : en plus des contrôles mensuels de la ferritinémie, la CHF doit être contrôlée tous les trois mois lorsque la ferritine sérique est ≤800 µg/l.

Enfants âgés de 0 à 23 mois :

La sécurité et l'efficacité d'EXJADE chez les enfants âgés de 0 à 23 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients avec insuffisance rénale

EXJADE n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale et il est contre-indiqué chez les patients présentant une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 ml/min.

Patients avec insuffisance hépatique

EXJADE n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C). Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Classe B), la dose doit être considérablement réduite suivie d'une augmentation progressive sans dépasser 50% du dernier palier atteint et EXJADE doit être utilisé avec précautions chez ces patients. La fonction hépatique devra être contrôlée chez tous les patients avant traitement, toutes les 2 semaines pendant le premier mois, puis tous les mois.

Mode d'administration

Par voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Chez les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés en entier, les comprimés pelliculés peuvent être écrasés et administrés en saupoudrant la dose totale dans une petite quantité de nourriture non solide, tel qu'un yaourt ou une compote de pomme par exemple. La dose doit être prise immédiatement et complètement et ne pas être conservée pour une utilisation ultérieure.

Les comprimés pelliculés doivent être pris une fois par jour, de préférence à la même heure tous les jours, et peuvent être pris à jeun ou avec un repas léger. »

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

L'AMM d'EXJADE comprimés pelliculés s'appuie sur des études de pharmacocinétique ayant comparé cette nouvelle forme à celle déjà disponible chez des adultes et des enfants de plus de 10 ans, ainsi que sur les données cliniques d'efficacité du déférasirox en comprimés dispersibles.

A noter que les études de pharmacocinétique ayant montré une biodisponibilité plus élevée de la forme EXJADE comprimés pelliculés par rapport à la forme EXJADE comprimés dispersibles, la posologie recommandée pour cette nouvelle forme est inférieure à celle recommandée pour la forme comprimés dispersibles déjà sur le marché.

05.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le profil de sécurité et les effets indésirables mentionnés dans le RCP sont identiques pour les deux formes galéniques, reposant principalement sur les données acquises avec la forme actuelle.

Toutefois l'AMM d'EXJADE comprimé pelliculé est associée à une obligation de soumission données complémentaires afin de documenter la tolérance du déférasirox sous cette nouvelle forme, en particulier la tolérance rénale et gastro-intestinale :

- Résultats de l'étude ouverte randomisée de phase II (ECLIPSE, C1CL670F2201) visant à évaluer les bénéfices en termes de tolérance de la nouvelle formulation (comprimé pelliculé) par rapport à celle déjà commercialisée (comprimé dispersible),
- Mise en place d'études de sécurité post-autorisation interventionnelle (PASS) évaluant :
 - o la tolérance du déférasirox comprimés pelliculés dans la population pédiatrique (particulièrement lorsque les comprimés sont écrasés),
 - o la tolérance à long-terme du déférasirox (comprimés dispersibles et pelliculés) chez des enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une thalassémie non-dépendante

des transfusions et chez qui le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.

D'autres études de tolérance évaluant spécifiquement cette nouvelle forme sont en cours ou planifiées (cf. annexe), notamment dans la population pédiatrique.

Au moment de l'octroi de l'AMM¹, les données intermédiaires de l'étude ECLIPSE étaient disponibles, ne mettant pas en évidence de nouveau signal de tolérance avec cette nouvelle formulation. Ces données étaient néanmoins limitées, en particulier chez les patients < 18 ans (n=7 sur l'ensemble des deux groupes de traitement). Par ailleurs les données disponibles à ce stade, presque exclusivement chez le volontaire sain, ne permettent pas de conclure à une meilleure tolérance de cette nouvelle forme comparativement à celle déjà commercialisée.

► Le plan de gestion des risques inclut désormais des mesures de minimisation des risques d'erreurs médicamenteuses en cas de passage d'une forme galénique à l'autre, en particulier :

- lettres de notifications de la commercialisation de cette nouvelle forme auprès des professionnels de santé,
- guides à destination des professionnels et des patients informant des différences de posologie et d'administration entre les deux formulations,
- un conditionnement distinct.

► A noter qu'en mars 2016² le Comité technique de Pharmacovigilance s'est prononcé en faveur de la poursuite du suivi national de pharmacovigilance du déférasirox « avec réorientation sur la forme comprimé pelliculé compte tenu du risque d'erreurs médicamenteuses lors du passage de la forme dispersible à la forme pelliculée (en termes de posologie et de modalités d'administration) et du manque de données sur la tolérance gastro-intestinale suite à l'écrasement des comprimés pelliculés ».

05.3 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 07/05/2014, la place du déférasirox dans la stratégie thérapeutique des pathologies concernées n'a pas été modifiée^{3,4}.

¹ Rapport d'évaluation européenne EXJADE. 28 janvier 2016. Disponible sur le site de l'EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000670/WC500205156.pdf

² Compte rendu de la réunion du Comité technique de Pharmacovigilance du 22 mars 2016. Consulté le 12 décembre 2016. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e2b1796c8ce493d2161f266681d516d1.pdf

³ Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Guide ALD HAS juin 2008.

⁴ Orphanet.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

06.1 Service Médical Rendu

- ▮ La surcharge chronique en fer peut se compliquer d'affections ayant des conséquences graves en termes de morbi-mortalité et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ▮ Ce médicament, chélateur de fer, peut être considéré comme un traitement à visée curative.
- ▮ Selon les indications, il s'agit d'un médicament de première ou de deuxième intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques pour la plupart des patients.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EXJADE 90 mg, 180 mg et 360 mg, comprimés est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

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

06.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▮ **Conditionnements :**

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

Annexe : programme d'études avec EXJADE 90, 180 et 360 mg comprimés pelliculés

Tableau 1. Etudes évaluant uniquement EXJADE comprimé pelliculé

Etude	Population	Méthodologie	Critère principal d'évaluation	Date prévue des résultats
ECLIPSE extension (CICL670AIC04)	Patients de l'étude ECLIPSE F2201 Agés de plus de 10 ans atteints de thalassémie ou de SMD	Etude de phase III, en ouvert, multicentrique, mono-bras Objectif : collecter des données complémentaires au long cours sur la sécurité et l'efficacité de EXJADE comprimé pelliculé suite à l'étude CICL670F2201	Pourcentage de patients présentant un effet indésirable	2018
OCCULAR (F2203)	Patients pédiatriques avec hémochromatoses héréditaires	Etude de phase II, multicentrique, en ouvert, randomisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité de EXJADE comprimé pelliculé versus phlébotomie	Proportion de patient atteignant une ferritinémie sérique cible $\leq 100 \mu\text{g/L}$	2019
Crushing FCT (PASS)	Patients pédiatriques transfusés atteints d'hémosidérose, âgés entre 2 ans et 10 ans	Etude de phase IV, mono-bras, interventionnelle pour évaluer la tolérance de EXJADE comprimé pelliculé (en particulier lorsque les comprimés sont écrasés)	Pourcentage de patients présentant un effet indésirable)	2017/2018

Tableau 2. Etudes EXJADE comprimé dispersible pour lesquelles un amendement est prévu pour la forme comprimé pelliculé

Etude	Population	Méthodologie	Critère principal d'évaluation	Date prévue des résultats
NESO (E2422)	Patients ≥ 10 ans et < 18 ans atteints de thalassémie non dépendante des transfusions ET traités par EXJADE	Etude de phase IV observationnelle internationale.	Tolérance à long terme du déférasirox (jusqu'à 5 ans d'exposition).	2021
THETIS (E2419)	Patients NTD ≥ 10 ans surchargés en fer (CHF ≥ 5 mg Fe/g poids sec et ferritinémie ≥ 300 ng/mL)	Étude de phase IV en ouvert, sur 5 ans, mono-bras multicentrique	Variation absolue de la LIC entre l'inclusion et 52 semaines Proportion de patients avec une réduction de la LIC ≥ 3 mg de Fe/g de poids corporel ou une réduction relative $\geq 30\%$.	2019