



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — Sommaire

Mars 2016

Médicament	Défériprone (Ferriprox)
Indication	Traitement de la surcharge en fer transfusionnelle chez les patients présentant un syndrome thalassémique lorsque le traitement de chélation en place est insuffisant
Demande d'inscription	Selon l'indication
Forme galénique	Comprimés de 1000 mg et solution buvable de 100 mg/mL
Date de l'avis de conformité	13 février 2015
Fabricant(s)	ApoPharma Inc.

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

SOMMAIRE

Introduction

La thalassémie β , également connue sous le nom d'*anémie méditerranéenne*, est une maladie rare qui touche généralement les personnes d'origine méditerranéenne, nord-africaine et sud-asiatique. Il s'agit d'une maladie héréditaire caractérisée par un déficit de synthèse des chaînes bêta-globines de l'hémoglobine. Les patients souffrant de thalassémie nécessitent un traitement transfusionnel à vie, lequel peut entraîner une surcharge en fer. La chélation du fer représente le traitement de choix de la surcharge en fer. La déféroxamine (DFO), premier chélateur de fer à être commercialisé, est administrée quotidiennement pendant plusieurs heures par injection sous-cutanée. Le déférasirox (DFX) est le premier chélateur de fer par voie orale approuvé au Canada. La déféripnone (DFP), un autre chélateur administré par voie orale, est indiquée dans le traitement de la surcharge en fer transfusionnelle causée par des syndromes thalassémiques lorsque le traitement de chélation en place est insuffisant.

Indication évaluée
Traitement de la surcharge en fer transfusionnelle causée par des syndromes thalassémiques lorsque le traitement de chélation en place est insuffisant
Liste des critères demandés par le commanditaire
Selon l'indication

Données et résultats

Études incluses

Sept études ouvertes ont été incluses dans le présent examen systématique. D'après la soumission du fabricant, trois de ces études étaient considérées comme des études pivot : un essai contrôlé randomisé (ECR) (LA16)¹ et deux études rétrospectives d'observation d'une durée de cinq ans, soit LA122,3 et Borgna-Pignatti 2006⁴. Outre ces études, quatre ECR publiés satisfaisaient aux critères d'inclusion établis pour les besoins de la présente analyse : un ECR canadien d'une durée de deux ans (LA01)⁵⁻⁷, et trois ECR italiens (Calvaruso 2015,⁸ et Maggio 2002,¹¹). Les ECR Calvaruso 2015 et Maggio 2009 ont été réalisés sur une période de cinq ans, tandis que l'essai Maggio 2002 s'est poursuivi sur une durée d'un an. Maggio 2009 était la seule étude qui a comparé la DFP avec l'utilisation séquentielle de la DFP et de la DFO (DFP-DFO); toutes les autres études ont comparé la DFP avec la DFO en monothérapie. Aucune des études incluses n'a comparé la DFP au DFX, en monothérapie ou en association (comme thérapie séquentielle ou comme adjuvant) avec la DFO.

Les principales limites de ces études étaient la méthodologie d'observation des deux études pivots et le taux d'abandon relativement élevé dans deux des études, à savoir Borgna-Pignatti (39 % dans le groupe DFP) et LA01 (40 % et 42 % dans les groupes DFP et DFO, respectivement).^{4,5} La façon dont ces abandons ont été pris en considération dans les analyses de données n'est pas clairement définie. Par ailleurs, 13 % des patients inclus dans l'étude Borgna-Pignatti figuraient également dans l'étude LA12. La petite taille des échantillons constituait une autre limitation, car cela signifiait que la puissance des études reposait uniquement sur les paramètres principaux. Tous les patients ont été traités avec la DFO avant leur participation aux études incluses. Toutefois, l'insuffisance du traitement de chélation était clairement définie. La moyenne d'âge des patients varie entre 17 ans et 41 ans; la concentration de

ferritine sérique de référence varie de 1 122 à 2 795 µg/L; et la concentration hépatique en fer varie de 3,36 mg/g à 9,15 mg/g de poids sec.

Cinq études ont signalé que les patients ont reçu la DFP à une dose de 75 mg/kg/jour^{4,5,8,9,11}. La posologie moyenne de la DFP dans l'étude LA16 était de 92 mg/kg/jour¹. Elle variait de 25 mg/kg/jour à 100 mg/kg/jour dans l'étude LA12³. La posologie de la DFO variait également dans les études incluses, allant de 20 mg/kg/jour à 50 mg/kg/jour pendant quatre à sept jours par semaine. L'expert clinique consulté par le Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS (PCEM) pour les besoins de la présente analyse a déclaré que ces variations posologiques reflétaient la pratique clinique.

Effacité

Dans l'une des études, la mortalité⁸ était numériquement plus faible chez les patients traités par la DFP comparativement à ceux traités par la DFO (4 % contre 9,8 %), tandis que dans une autre étude, la mortalité était numériquement plus élevée chez les patients traités par la DFP comparativement à ceux ayant reçu l'association DFP-DFO (3,7 % contre 1,9 %)⁹. Dans l'une des études, on constate que le taux d'échec thérapeutique est supérieur dans le groupe traité par la DFP comparativement au groupe ayant reçu l'association DFP-DFO (7,4 % contre 1,9 %)⁹, tandis que dans une autre étude, un seul cas d'échec thérapeutique a été signalé dans chacun des groupes traités par la DFP et la DFO¹¹. Les différences observées entre la DFP et la DFO ou l'association DFP-MPO en ce qui concerne la survie et l'échec thérapeutique n'étaient pas statistiquement significatives au terme de cinq années. Toutefois, aucune des études incluses n'avait la puissance nécessaire pour détecter les différences de survie ou d'échec thérapeutique. Par conséquent, les données probantes disponibles ne suggèrent aucun effet différentiel sur la survie associé à la DFP par rapport à la DFO ou au traitement séquentiel de la DFO et de la DFP. Par ailleurs, les preuves laissent entendre qu'il existe une différence dans la probabilité d'échec thérapeutique entre la DFO et la DFP.

Deux études d'observation indiquent que la DFP serait associée à un taux significativement plus faible d'événements cardiaques par rapport à la DFO (19 % pour la DFO contre 5 % pour la DFP³, et 15 % pour la DFO contre 0 % pour la DFP⁴). Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car la méthodologie de ces études a potentiellement introduit un biais par rapport à la classification des groupes et à l'évaluation des résultats. À titre d'exemple, dans l'étude Borgna-Pignatti les groupes de traitement⁴ ont été définis pour chaque année en fonction du traitement que le patient recevait le 1^{er} janvier de l'année en question. Par conséquent, selon la classification, il était possible de recevoir un traitement le 1^{er} janvier, de passer à un traitement différent au cours de l'année et d'avoir un accident cardiaque ultérieurement dans la même année. Dans ce cas, l'événement serait attribué, peut-être à tort, au traitement assigné le 1^{er} janvier.

En outre, les conclusions tirées des études d'observation n'étaient pas corroborées par les résultats des ECR inclus se rapportant aux effets de la chélation sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FÉVG). Trois ECR ont signalé la variation moyenne de la FÉVG entre la DFP et la DFO par rapport aux valeurs de référence. Au terme de la première année, les résultats ne concordaient pas entre les essais LA16 et Maggio 2002 ou LA01 : l'essai Maggio2002 indique que la variation moyenne entre les deux traitements (-1,0 %, intervalle de confiance à 95 % [IC] de -3,3 à 1,3) n'était pas significative. Cependant, au terme de deux ans, on ne remarque aucune différence significative entre la DFP et la DFO dans l'ECR LA01 en ce qui concerne l'effet sur la FÉVG (variation moyenne de 5,4 %; P = 0,4027). Dans l'essai LA16, la DFP était associée à une amélioration statistiquement significative de la FÉVG comparativement à la DFO (variation moyenne de 2,8 %; IC à 95 % de 1,0 à 4,6; P = 0,0034). Il est intéressant de noter que la FÉVG ne représentait pas le paramètre principal des essais LA16, LA01 ou Maggio 2002, et qu'aucune de ces

études n'avait la puissance nécessaire pour détecter les variations statistiques de ce paramètre. Par conséquent, les résultats statistiquement significatifs doivent être interprétés avec prudence. Dans l'ensemble, les données disponibles suggèrent une charge cardiaque potentiellement moindre chez les patients traités avec la DFP comparativement à ceux traités avec la DFO, bien que cela reste très incertain.

Dans l'ensemble, les études incluses n'ont montré aucune différence significative entre la DFP et la DFO en ce qui concerne leurs effets sur la réduction de la concentration sérique de la ferritine et de la concentration hépatique en fer. Par contre, les résultats des effets de ces traitements sur les concentrations cardiaques en fer étaient plus contradictoires. Par exemple, dans l'étude LA16, la DFP était assimilée à une réduction de la concentration cardiaque en fer statistiquement significativement plus élevée par rapport à la DFO au terme d'une année de traitement (16,5 contre 15,01 mLsec; taux de la moyenne géométrique de 112 %; $P = 0,0228$)¹, tandis que l'étude Maggio 2009 n'a signalé aucune différence significative entre ces traitements au terme de cinq années⁹.

Cinq études incluses ont fait état des taux d'observance au traitement. Dans quatre études, l'observance à la DFP était nettement plus élevée qu'avec la DFO (la différence moyenne varie entre 4 % et 23 %), tandis que l'ECR pivot LA16 a démontré des taux similaires d'observance entre la DFP et la DFO (93,7 % contre 93,2 %, respectivement). Étant donné que les études non randomisées et contrôlées reflètent davantage la pratique clinique, ces données suggèrent que l'observance à la DFP est peut-être plus optimale que celle à la DFO. Les données concernant les effets du traitement sur la qualité de vie (QV) incluses dans l'étude LA16 (rassemblées à l'aide du questionnaire RAND 36) ne suggèrent aucune différence significative entre la DFP et la DFO, sauf en ce qui concerne l'aspect émotionnel. Toutefois, l'interprétation de cette observation est limitée par l'absence d'une différence minimale cliniquement importante (DMCI) valide pour interpréter les différences de score.

Les résultats des deux métaanalyses publiées incluses à titre de complément d'information corroborent la conclusion que l'effet de la DFP et de la DFO sur la mortalité, la FÉVG, la concentration sérique de ferritine et la concentration hépatique en fer est similaire.

Effets néfastes

Les données se rapportant à l'innocuité sont contradictoires parmi les études incluses. Il est à noter que le taux d'abandon du traitement en raison d'événements indésirables (ACEI) était plus élevé dans les groupes de la DFP (écart de 6,9 % à 29,3 %) que dans les groupes de la DFO (écart de 0 à 7 %). Les événements indésirables (EI) signalés à des taux supérieurs (fréquence accrue > 5 %) chez les patients traités par la DFP par rapport à la DFO incluent la nausée, l'éruption, l'élévation du sérum glutamo-oxaloacétique transaminase, l'inversion de l'onde T et l'augmentation de l'appétit. Par ailleurs, on observe des taux supérieurs de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose chez les patients traités par la DFP (2,8 % à 15,9 %) par rapport aux patients ayant reçu la DFO (0 % à 2,8 %), tandis que la leucopénie, la neutropénie et l'agranulocytose ont été signalées par 23 % des patients traités avec le traitement séquentiel DFP-DFO. Un total de huit patients traités par la DFP et 34 patients traités par la DFO sont décédés au cours des études incluses. Ces résultats concordent avec les conclusions de deux métaanalyses publiées et suggèrent que la DFP est assimilée à des taux supérieurs d'EI comparativement à la DFO.

Conclusions

Cinq ECR en mode ouvert et deux études d'observation rétrospectives ont été incluses dans le présent examen systématique. Six études ont comparé la DFP avec la DFO en monothérapie tandis qu'un ECR a comparé le traitement séquentiel DFP-DFO. La durée des études variait entre un et cinq ans. Les résultats de ces études ne suggèrent aucune différence quant à l'effet de la DFP sur la survie par rapport à la DFO ou au traitement séquentiel DFO-DFP. Par ailleurs, les preuves n'indiquent aucune différence dans la probabilité d'échec thérapeutique entre la DFO et la DFP. De même, les résultats des études incluses ne suggèrent aucune différence entre la DFO et la DFP en termes de réduction des taux de concentration sérique de ferritine et de concentration hépatique en fer.

Les conclusions des études incluses étaient plus contradictoires en ce qui concerne les effets de ces traitements sur les concentrations cardiaques en fer, et les taux inférieurs d'évènements cardiaques signalés dans certaines études suggèrent que le traitement avec la DFP pourrait être associé à une charge cardiaque potentiellement moindre par rapport à la DFO. Cependant, cela reste incertain en raison de l'absence de différence entre ces traitements à l'égard de la FÉVG. Par ailleurs, toute différence observée entre les traitements en ce qui concerne la charge cardiaque ne se traduisait pas en un bénéfice en survie dans les études incluses. Les preuves indiquent que les patients sont plus susceptibles d'adhérer au traitement avec la DFP comparativement à la DFO, bien qu'il n'y ait aucune preuve de différence majeure entre les effets de ces traitements sur la QV. Les résultats des études incluses indiquent que comparativement à la DFO, la DFP est associée à un taux supérieur d'abandons en raison d'EI et que la survenue d'EI, comme la leucopénie, la neutropénie et l'agranulocytose est plus fréquente chez les patients traités par la DFP comparativement aux patients traités par la DFO. L'efficacité et les effets néfastes comparatifs de la DFP par rapport à l'autre chélateur oral, le DFX, ne sont pas clairement définis étant donné qu'aucune des études incluses n'a comparé la DFP au DFX, en monothérapie ou en association avec la DFO comme traitement séquentiel ou adjuvant.

SOMMAIRE DU PCEM SUR FERRIPROX

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

Groupe de traitement	LA16 ^{1,12,13}		LA12 ^{3,14}		Borgna-Pignatti ⁴		LA01 ⁵⁻⁷		Calvaruso 2015 ⁸		Maggio 2009 ^{9,10,15}		Maggio 2002 ^{2,11}	
	DFP N = 29	DFO N = 32	DFP N = 54	DFO N = 75	DFP N = 157	DFO N = 359	DFP N = 35	DFO N = 36	DFP N = 47	DFO N = 41	DFP N = 108	DFP-DFO N = 105	DFP N = 71	DFO N = 73
Durée de l'étude	1 an		5 ans		5 ans		2 ans		5 ans		5 ans		1 an	
Survie									n = 47	n = 41	n = 108	n = 105		
Mortalité									2 (4 %)	4 (9,8 %)	4 (3,7 %)	2 (1,9 %)		
Risque relatif									Non signalé		Non signalé			
Valeur de P									0,360		0,32			
Échec thérapeutique											n = 108	n = 105	n = 71	n = 73
Évènements (%)											8 (7,4 %)	2 (1,9 %)	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)
Risque relatif											Non signalée		Non signalée	
Valeur de P											0,088		Non significative	
Survie sans pathologie cardiaque			N = 50	n = 57	n = 157	n = 359								
Évènements (%)			2 (5 %)	8 (19,1 %)	0	52								
Risque relatif			Non signalé		0									
Valeur de P			0,0033		Non calculée									
Variation de la FÉVG	n = 28	n = 31	n = 11	n = 10									n = 71	n = 73
Moyenne (%)	3,07 %	0,32 %	7,3 %	1,9 %									0 %	1 %
DM (IC à 95 %)	2,8 % (1,0 à 4,6)		5,4 %										- 1 % (- 3,3 à 1,3)	
Valeur de P	0,0034		0,4027										Non signalée	
Concentration cardiaque en fer^a	n = 29	n = 32									n = 34	n = 20		
Moyenne, mLsec	16,51	15,01									Non signalée			

SOMMAIRE DU PCEM SUR FERRIPROX

Groupe de traitement	LA16 ^{1,12,13}		LA12 ^{3,14}		Borgna-Pignatti ⁴		LA01 ⁵⁻⁷		Calvaruso 2015 ⁸		Maggio 2009 ^{9,10,15}		Maggio 2002 ^{2,11}	
	DFP N = 29	DFO N = 32	DFP N = 54	DFO N = 75	DFP N = 157	DFO N = 359	DFP N = 35	DFO N = 36	DFP N = 47	DFO N = 41	DFP N = 108	DFP-DFO N = 105	DFP N = 71	DFO N = 73
Durée de l'étude	1 an		5 ans		5 ans		2 ans		5 ans		5 ans		1 an	
DM	Non signalée													
Valeur de P	0,0228										> 0,05			
Concentration hépatique en fer	n = 27	n = 30	n = 21	n = 24			n = 13	n = 13					n = 20	n = 15
Moyenne, µg/g	- 0,93	- 1,54	2,8	2,2			0,36	0,69					1,02	0,35
DM	0,61		0,6				- 0,3						0,67	
Valeur de P	0,3961		0,055				0,8426						> 0,05	
Concentration sérique de ferritine	n = 29	n = 32	n = 49	n = 64	n = 157	n = 359	n = 35	n = 36	n = 47	n = 41	n = 26	n = 32	n = 71	n = 73
Moyenne, mg/L	- 181	- 466	2,142b	2,143b	Non signalée		187	2	Non signalée		- 115	- 396	- 222	- 232
DM	285		Non signalée				185 (- 270,5 à 640,5)				281 (- 215,4 à 77,4)		10 (- 22,9 à 240,9)	
Valeur de P	0,1598		0,994		< 0,001c		Non signalée		0,278		Non signalée		Non signalée	
Mortalité	0	0	0	4 (5,3 %)	2 (1,3 %)	24 (6,7 %)	0	0	2 (4,3 %)	4 (9,8 %)	4 (3,7 %)	2 (1,9 %)	0	0
EI	29 (100 %)	32 (100 %)	Non signalés				34 (97 %)	35 (97 %)	Non signalée		59 (56 %)	49 (46,7 %)	24 (33,8 %)	16 (21,9 %)
EIG	2 (6,9 %)	0					5 (14,3 %)	0	4 (8,6 %)	0	Non signalés			
ACEI	2 (6,9 %)	2 (6,3 %)	Non signalés		46 (29,3 %)	0	3 (8,6 %)	1 (2,8 %)	Non signalés				5 (7 %)	0
Leucopénie, neutropénie et agranulocytose	1 (3,4 %)	0	Non signalées				2 (5,7 %)	1 (2,8 %)	Non signalées		14 (15,9 %)	15 (23,1 %)	2 (2,8 %)	0

ACEI = abandon pour cause d'événements indésirables; DFO = déféroxamine; DFP = déféprone; DM = différence moyenne; FÉVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; EI = effet indésirable; EIG = événements indésirables graves; IC = intervalle de confiance; IRM = imagerie par résonance magnétique.

^aMesurée à l'aide de l'IRM avec images pondérées en T2.

^bMoyenne à la fin de la période (et non pas la variation moyenne par rapport aux valeurs de référence).

^cFavorisant la DFO.