



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

DÉFÉRIPRONE

(Ferriprox — ApoPharma inc.)

**Indication : la surcharge en fer transfusionnelle dans la prise
en charge de la thalassémie**

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire la déféripnone sur la liste des médicaments couverts dans le traitement de la surcharge en fer transfusionnelle chez les patients présentant un syndrome thalassémique lorsque le traitement de chélation en place est insuffisant, sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition :

Inscrire sur la liste des médicaments assurés selon les mêmes modalités que le déférasirox.

Motifs de la recommandation :

1. Trois études pivots constatent que le traitement par la déféripnone est associé à une réduction des incidents cardiovasculaires, à une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et à une diminution du taux d'apparition ou d'aggravation de la maladie cardiaque.
2. Au prix indiqué, le cout annuel du traitement par la déféripnone (49 866 \$ à 66 488 \$) est du même ordre que celui du traitement par le déférasirox (37 165 \$ à 74 329 \$) pour le patient de 60 kg.

À souligner :

- Il y a un grand besoin à combler dans le traitement de la thalassémie lorsque la chélation par les médicaments existants est insuffisante ou lorsque l'on ne peut se tourner vers une autre option thérapeutique pour des motifs de toxicité.
- Le Comité fait remarquer que, dans certains cas, un chélateur seul n'est pas suffisant. En raison de l'absence de preuves cliniques et pharmacoéconomiques, il est dans l'impossibilité de formuler une recommandation à propos du traitement combiné réunissant la déféripnone et la déféroxamine.

Contexte :

La thalassémie est une maladie héréditaire rare caractérisée par un déficit de synthèse des chaînes alpha ou bêta de la globine (de l'hémoglobine); la thalassémie bêta est la forme prévalente. La thalassémie bêta majeure s'accompagne d'une anémie grave survenant dans les

Programme commun d'évaluation des médicaments

deux premières années de vie et nécessitant un traitement par transfusions sanguines qui se poursuivra la vie durant. La surcharge en fer est alors inévitable en raison de l'accumulation de fer provenant des globules rouges transfusés et de l'absorption de fer accrue consécutive à l'érythropoïèse inefficace. La chélation du fer représente le principal traitement de la surcharge en fer. La défériprone est un chélateur administré par la voie orale indiqué dans le traitement de la surcharge en fer transfusionnelle dans la prise en charge de syndromes thalassémiques lorsque le traitement de chélation en place est insuffisant. La posologie recommandée est de 25 mg/kg à 33 mg/kg par la voie orale trois fois par jour pour une dose quotidienne totale allant de 75 mg/kg à 100 mg/kg.

Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : la revue systématique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) et d'études pivots sur la défériprone dans le traitement de la surcharge en fer transfusionnelle dans la prise en charge de syndromes thalassémiques, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes de thalassémie.

Observation de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, la Fondation canadienne de la thalassémie, a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. L'information provient de diverses sources, dont une recherche documentaire médicale, des comptes rendus de groupe de discussion, des lignes directrices de pratique clinique et la Cooley's Anemia Foundation (États-Unis), la Thalassaemia International Federation, la Canadian Organization for Rare Disorders et d'autres organismes représentant les personnes atteintes de thalassémie.

- La thalassémie traitée par des transfusions sanguines a d'énormes répercussions sur la qualité de vie des patients et des aidants. La surcharge en fer découlant du traitement de la thalassémie peut entraîner des troubles endocriniens, une cardiomyopathie, de l'arythmie, de la fibrose hépatique et la cirrhose, et elle peut être mortelle.
- Les patients ont expérimenté le traitement injectable (déféroxamine) et le traitement oral (déférasirox). Ils font remarquer que l'horaire d'administration sous-cutanée ou intraveineuse de la déféroxamine est contraignant, et que les effets indésirables sont de taille, notamment l'irritation locale, une perte auditive hautes fréquences, la surdité, des lésions rétinienne, une déficience visuelle, un ralentissement de la croissance et des anomalies osseuses.
- Ils estiment que les traitements par la voie orale se traduisent par une amélioration de la qualité de vie, de l'adhésion thérapeutique et de la satisfaction des patients.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur cinq ECR et deux études observationnelles rétrospectives. Trois sont désignés études pivots : LA16 (N = 61) et deux études observationnelles rétrospectives quinquennales (LA12 [N = 168] et Borgna-Pignatti 2006 [N = 516]). Les autres essais cliniques sont un ECR canadien de deux ans (LA01) (N = 71) et trois ECR italiens (Calvaruso 2015 [N = 88], Maggio 2009 [N = 213] et Maggio 2002 [N = 144]). L'étude Calvaruso 2015 compte des patients atteints de thalassémie intermédiaire parmi ses participants, alors que les participants des autres études sont tous atteints de la maladie de

Cooley (thalassémie majeure). Aucun des essais cliniques n'a recruté de patients dont le traitement ne suffisait pas à la tâche. Toutes les études comparent la déféripone à la déféroxamine seule à l'exception de l'étude Maggio 2009 qui, la seule, compare la déféripone à l'usage séquentiel de déféripone et de déféroxamine (déféripone-déféroxamine).

L'âge moyen des patients va de 17 ans (Borgna-Pignatti 2006) à 26 ans (LA16) sauf dans l'étude Calvaruso 2015 où il est de 41 ans. Dans l'étude pivot observationnelle LA12, les participants du groupe de la déféripone sont plus jeunes, dans une mesure importante, que les participants du groupe de la déféroxamine au début de leur premier traitement de chélation (4,5 ans contre 6,8 ans) et au début de l'étude (17,1 ans contre 19,4 ans). La concentration sérique moyenne de ferritine va de 1 122 µg/l (Calvaruso 2015) à 2 795 µg/l (LA16). Dans l'étude pivot LA16, les patients répartis de manière aléatoire dans le groupe de la déféripone ont une concentration sérique moyenne de ferritine statistiquement moindre que celle des participants du groupe de la déféroxamine (1 791 µg/l contre 2 795 µg/l). La concentration hépatique en fer va de 3,36 mg/g de poids sec (Maggio 2002) à 9,15 mg/g de poids sec (LA01). L'étude observationnelle LA12 fait état de la concentration hépatique en fer selon le poids frais, et celle-ci est statistiquement plus grande dans le groupe de la déféripone (1,6 mg/g) que dans le groupe de la déféroxamine (0,9 mg/g).

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- Le taux de mortalité en cinq ans.
- L'échec thérapeutique — à savoir une hausse de la concentration de ferritine de plus de 1000 µg/l.
- La survie sans cardiopathie.
- La variation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FÉVG) par rapport à la valeur de référence.
- La variation de la concentration cardiaque en fer mesurée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM).
- La concentration hépatique en fer.
- La concentration sérique de ferritine.
- Le questionnaire sur la santé RAND à 36 items (RAND 36) — questionnaire portant sur huit domaines : l'état physique (10 items), le retentissement de l'état physique (4 items), la douleur (2 items), la santé en général (5 items), l'énergie/fatigue (4 items), les activités sociales (2 items), le retentissement de l'état affectif (3 items) et le bien-être émotionnel (5 items).
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables

Efficacité

- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la déféripone et la déféroxamine quant à la mortalité en cinq ans :
 - Calvaruso 2015 : 4,0 % pour la déféripone contre 9,8 % pour la déféroxamine; $P = 0,360$.
 - Maggio 2009 : 3,7 % pour la déféripone contre 1,9 % pour la déféroxamine; $P = 0,32$.

- L'échec thérapeutique est plus fréquent dans le groupe de la déféripone que dans le groupe déféripone-déféroxamine (7,4 % contre 1,9 %) dans l'étude Maggio 2009, tandis qu'il n'y a qu'un seul échec thérapeutique dans chacun des groupes (déféripone et déféroxamine) dans l'étude Maggio 2002. Les différences entre les groupes ne sont pas statistiquement significatives.
- Les incidents cardiaques sont significativement moins fréquents avec la déféripone qu'avec la déféroxamine :
 - LA12 : 5 % contre 19 %; $P = 0,003$.
 - Borgna-Pignatti : 0 % contre 15 %; P non indiqué.
- La différence entre la déféripone et la déféroxamine sur le plan de la variation de la FÉVG par rapport à la valeur de référence varie selon qu'il s'agit de l'étude LA16, Maggio 2002 ou LA01. Dans l'étude LA16, les patients traités par la déféripone jouissent d'une amélioration statistiquement significative de leur FÉVG comparativement aux patients traités par la déféroxamine (3,07 % contre 0,32 %). Par contre, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la déféripone et la déféroxamine dans les études Maggio 2002 (0 % contre 1 %) et LA01 (17,3 % contre 1,9 %). La différence moyenne entre la déféripone et la déféroxamine quant à la FÉVG en un an va comme suit :
 - LA16 : 2,8 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,0 à 4,6); $P = 0,0034$.
 - LA01 : 4,9 (IC à 95 % de -0,53 à 10,3); $P = 0,54$.
 - Maggio 2002 : -1,0 (IC à 95 % de -3,3 à 1,3); P non indiqué.
- La diminution de la concentration myocardique en fer en un an chez les patients traités par la déféripone est statistiquement significative, comparativement à celle chez les patients traités par la déféroxamine (27 % contre 13 %, $P = 0,0228$) dans l'étude LA16; mais, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux chélateurs en cinq ans dans l'étude Maggio 2009.
- Les études LA16, LA01 et Maggio 2002 ne constatent pas de différence statistiquement significative entre la déféripone et la déféroxamine quant à la variation de la concentration hépatique en fer en un ou deux ans. Dans l'étude LA12, les résultats à ce sujet en un, deux et cinq ans sont disparates. La variation moyenne (écart type [ÉT]) par rapport à la valeur de référence pour la déféripone et la déféroxamine respectivement va comme suit :
 - LA16 : -0,93 μg (2,9) contre -1,54 μg (2,5) en un an ($P = 0,3961$).
 - LA01 : 0,36 μg (4,9) contre 0,69 μg (3,4) en deux ans ($P = 0,8426$).
 - Maggio 2002 : 1,02 μg (3,5) contre 0,35 μg (0,5) en un an ($P > 0,05$).
 - LA12 : 2,1 μg (1,1) contre 2,2 μg (2,3) en un an ($P = 0,906$); 1,9 μg (0,9) contre 1,3 μg (0,6) en deux ans ($P = 0,0151$); 2,8 μg (1,1) contre 2,2 μg (1,0) en cinq ans ($P = 0,055$).
- L'étude Borgna-Pignatti 2006 fait état d'une différence statistiquement significative entre les deux chélateurs, favorable à la déféroxamine, quant à la concentration sérique de ferritine ($P < 0,001$); cependant, aucune des autres études ne détecte de différence significative entre les deux médicaments.
- Selon l'étude LA16, il n'y a pas de différence entre la déféripone et la déféroxamine sous l'angle du questionnaire RAND 36 tous domaines confondus, à l'exception de celui du retentissement de l'état affectif, où la déféripone amène une amélioration statistiquement

significative par rapport au moment de référence, tandis que la déféroxamine est associée à une aggravation par rapport au moment de référence (1,2 contre -11,1; $P = 0,049$).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Une plus grande proportion de patients cesse le traitement en raison d'effets indésirables dans les groupes de la déféripone (gamme de 6,9 % à 29,3 %) que dans les groupes de la déféroxamine (gamme de 0 % à 7 %).
- Les incidents indésirables sont plus fréquents chez les patients traités par la déféripone que chez ceux traités par la déféroxamine; il s'agit de nausée, d'éruption, d'élévation de sérum glutamo-oxaloacétique transaminase, d'inversion de l'onde T et d'augmentation de l'appétit (tous plus fréquents dans une proportion > 5 %).
- La leucopénie, la neutropénie et l'agranulocytose sont plus fréquentes chez les patients traités par la déféripone (2,8 % à 15,9 %) que chez les patients traités par la déféroxamine (0 % à 2,8 %).
- Dans l'ensemble, 8 patients traités par la déféripone et 34 traités par la déféroxamine sont décédés au cours des études.

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare la déféripone au déférasirox dans le traitement de la surcharge en fer transfusionnelle survenant dans la prise en charge de syndromes thalassémiques lorsque le traitement de chélation en place est insuffisant. Le modèle Markov à trois états est adapté d'un modèle publié qui compare la déféripone seule à d'autres chélateurs du fer dans la perspective du National Health Service au Royaume-Uni. Par cette modélisation, le fabricant entend déceler les différences sur les plans de la mortalité, de la morbidité, de la qualité de vie et de l'utilisation des ressources dans un horizon temporel quinquennal (avec des cycles annuels) sous l'angle du système de santé public canadien. Comme il n'y avait pas de données sur la comparaison entre la déféripone et le déférasirox, les paramètres d'efficacité sont tirés d'études comparant la déféripone et la déféroxamine. Les données sur les incidents indésirables proviennent de la monographie de la déféripone et du déférasirox. Les écrits scientifiques publiés sont la source des valeurs d'utilité et de désutilité. Le cout d'acquisition des médicaments est un élément d'information provenant du fabricant et du ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario. Les couts liés aux incidents indésirables sont tirés de sources d'information britanniques et transposés en dollars canadiens. Les couts de la surveillance sont ceux indiqués dans le barème des prestations de l'Ontario. Le fabricant mentionne que la déféripone domine (moins couteuse et plus efficace) le déférasirox.

Le PCEM a cerné plusieurs aspects de l'analyse du fabricant qui en limitent la portée; le principal problème tient à ce que le fabricant n'a pas tenu compte de tous les comparateurs appropriés – l'analyse fait abstraction du traitement combiné réunissant la déféroxamine et la déféripone. Voici d'autres limites :

- L'absence de données sur l'efficacité comparative de la déféripone et du déférasirox a mené à l'hypothèse voulant que les données sur l'efficacité de la déféroxamine puissent être utilisées en remplacement des données manquantes sur le déférasirox, ce qui teinte d'une grande incertitude les éléments du modèle ayant trait à l'efficacité. Le PCEM a donc mis à l'épreuve le postulat de l'efficacité semblable.
- L'analyse économique du fabricant n'examine pas différentes doses du déférasirox ou de la déféripone. Le PCEM a refait les analyses en fonction de diverses doses.

- Les taux d'incidents indésirables pris en compte dans l'analyse et le fait de généraliser les coûts britanniques reliés aux incidents indésirables génèrent de l'incertitude, et les coûts de la surveillance seraient surestimés. Le PCEM a repris les analyses avec des taux et des coûts revus à la lumière de données pertinentes le cas échéant.

En faisant varier ces paramètres de façon indépendante, le PCEM constate que seule la variation de la dose (défériprone à raison de 75 mg/kg/jour contre déférasirox à la dose de 20 mg/kg/jour ou défériprone à raison de 100 mg/kg/jour contre déférasirox à la dose de 30 mg/kg/jour) modifie la direction des résultats comparativement au scénario de référence du fabricant. Lorsque le PCEM tient compte des doses comparatives recommandées par le clinicien expert consulté (faible surcharge en fer : défériprone seule à la dose de 75 mg/kg/jour contre déférasirox seul à raison de 30 mg/kg/jour; grande surcharge en fer : défériprone seule à la dose de 100 mg/kg/jour contre déférasirox seul à raison de 40 mg/kg/jour) et de l'hypothèse de l'efficacité pareille de la défériprone et du déférasirox, la défériprone domine toujours le déférasirox. Cependant, une fois les taux d'incidents indésirables revus dans le modèle, le faible gain d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) que procure la défériprone comparativement au déférasirox s'efface.

Le PCEM n'a pas pu comparer la défériprone seule à la déféroxamine associée à la défériprone en raison de l'absence de preuves sur les résultats d'intérêt dans la comparaison entre ces traitements.

À la dose recommandée allant de 25 mg/kg à 33 mg/kg trois fois par jour (75 mg/kg à 100 mg/kg par jour), le coût annuel du traitement par la défériprone va de 49 866 \$ à 66 488 \$ pour le patient de 60 kg. Le coût annuel du traitement par le déférasirox pour le patient de 60 kg va de 37 165 \$ à la dose quotidienne de 20 mg/kg à 55 747 \$ à la dose quotidienne de 30 mg/kg et à 74 329 \$ à la dose quotidienne de 40 mg/kg. Le coût annuel du traitement par la déféroxamine pour le patient de 60 kg à une dose quotidienne allant de 35 mg/kg à 50 mg/kg va de 7 447 \$ à 11 153 \$ pour le médicament générique et de 20 998 \$ à 31 641 \$ pour le médicament de marque.

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- La toxicité de la défériprone est un problème important, notamment les effets du médicament sur les neutrophiles. Le caractère réversible de ces effets néfastes et l'existence d'un programme d'accès et de surveillance clinique viennent en atténuer les répercussions.
- Aucune des études examinées ici ne délimite de manière explicite la chélation insuffisante dont il est question dans l'indication autorisée par Santé Canada.
- Le dosage de la défériprone varie d'une étude à une autre et il se peut qu'il ne corresponde pas à ce qui se fait dans la pratique clinique au Canada.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- L'absence de comparaisons directes ou indirectes entre la défériprone et le déférasirox, l'autre chélateur oral.
- L'efficacité et l'innocuité de la défériprone chez les enfants qui restent à évaluer.

- Les données limitées démontrant l'incidence de la déféprone sur la qualité de vie comparativement aux autres traitements.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 17 février 2016

Absences :

Trois membres du CCEM sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.