

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
7 mai 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 22 janvier 2014  
a fait l'objet d'une audition le 7 mai 2014*

### EXJADE 125 mg, comprimés dispersibles

B/28 (CIP 376 951-1)

B/84 (CIP 376 952-8)

### EXJADE 250 mg, comprimés dispersibles

B/28 (CIP 376 953-4)

B/84 (CIP 376 954-0)

### EXJADE 500 mg, comprimés dispersibles

B/28 (CIP 376 955-7)

B/84 (CIP 376 956-3)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

DCI	déférasirox
Code ATC (2012)	V03AC03 (Chélateur du fer)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« <b>Traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (<math>\geq 7</math> ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients qui présentent une bêta-thalassémie majeure, âgés de 6 ans et plus.</b></p> <p><b>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 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients présentant d'autres anémies,</li> <li>- patients âgés de 2 à 5 ans,</li> <li>- patients présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire des transfusions sanguines peu fréquentes (<math>&lt; 7</math> ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).</li> </ul> <p><b>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. »</b></p>

SMR	Le service médical rendu d'EXJADE est important dans les indications de l'AMM.
ASMR	<p>Compte tenu de son administration per os et :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la non démonstration stricte de la non-infériorité d'efficacité d'EXJADE par rapport au DESFERAL sur le critère de jugement principal,</li> <li>- d'un taux de notification soutenu d'effets indésirables plus de 6 ans après l'AMM,</li> <li>- de la gravité des effets indésirables observés,</li> <li>- de la nécessité de poursuivre le suivi à long terme de tolérance rénale, notamment chez les enfants,</li> <li>- de l'absence de démonstration de l'impact d'EXJADE sur l'observance et sur la qualité de vie observée en conditions réelles d'utilisation,</li> <li>- 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 charge corporelle en fer satisfaisante,</li> </ul> <p>la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu par EXJADE est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mineure (ASMR IV) par rapport à déféroxamine (DESFERAL) dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (&gt;7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients qui présentent une bêta-thalassémie majeure, âgés de 6 ans et plus et</li> <li>- modérée (ASMR III) dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par déféroxamine (DESFERAL) est contre-indiqué ou inadapté chez les patients suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• présentant d'autres anémies,</li> <li>• âgés de 2 à 5 ans,</li> <li>• présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire des transfusions sanguines peu fréquentes (&lt;7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).</li> </ul> </li> </ul> <p>Dans la situation où FERRIPROX peut être utilisé (surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté), la Commission de la transparence ne peut se prononcer sur les performances respectives des deux médicaments faute de données comparatives.</p> <p>Dans l'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 de la Transparence a conclu à une ASMR IV (mineure). Pour l'argumentaire, se reporter à l'avis spécifique rendu pour cette extension d'indication en date du 22 janvier 2014.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée pays rapporteur : France) : 28/08/2006 Date de l'extension d'indication dans les thalassémies non dépendante des transfusions : 20/12/2012
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

---

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 5/12/2006 (JO du 15/12/2006).

L'examen du dossier a été suspendue en août 2011 dans l'attente :

- des résultats de l'étude post-inscription en cours dont les résultats ont été validés par le groupe ISPEP le 5 juillet 2012,
- du dépôt d'un dossier mis à jour par le laboratoire, déposé en septembre 2013.

L'examen de l'extension d'indication 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, fait l'objet d'un avis spécifique.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes ( $\geq 7$  ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients qui présentent une bêta-thalassémie majeure, âgés de 6 ans et plus.

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 :

- 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).

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 ».

## 03.2 Posologie

« Le traitement par EXJADE doit être initié et conduit par des médecins expérimentés dans le traitement de la surcharge en fer.

Posologie – Surcharge en fer post-transfusionnelle : Il est recommandé que le traitement soit initié après la transfusion d'environ 20 unités de concentrés érythrocytaires (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.

*Dose initiale* : La dose journalière initiale recommandée d'EXJADE est de 20 mg/kg de poids corporel. Une dose initiale journalière de 30 mg/kg peut être envisagée pour les patients qui nécessitent une réduction de leur surcharge en fer et qui reçoivent plus de 14 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (approximativement >4 unités/mois pour un adulte). Une dose initiale journalière de 10 mg/kg peut être envisagée pour les patients qui ne nécessitent pas une réduction de leur surcharge en fer et qui reçoivent moins de 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (approximativement <2 unités/mois pour un adulte). La réponse du patient doit être contrôlée et une augmentation de la dose devra être envisagée si une efficacité suffisante n'est pas obtenue. Chez les patients déjà bien équilibrés avec un traitement par la déféroxamine, une dose initiale d'EXJADE qui est numériquement la moitié de celle de la déféroxamine pourra être envisagée (par exemple le traitement d'un patient par 40 mg/kg/jour de déféroxamine pendant 5 jours par semaine (ou équivalent) pourra être substitué par une dose initiale d'EXJADE de 20 mg/kg/j). Lorsque la dose journalière résultante est de moins de 20 mg/kg/j, la réponse du patient devra être contrôlée et une augmentation de la dose devra être envisagée si une efficacité suffisante n'a pas été obtenue (voir section 5.1).

*Ajustement de la dose* : Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois et d'ajuster la dose d'EXJADE si nécessaire, tous les 3 à 6 mois en fonction des variations de la ferritinémie. Les ajustements de la dose doivent être réalisés par paliers de 5 à 10 mg/kg et doivent être adaptés à la réponse individuelle du patient et aux objectifs thérapeutiques (maintien ou réduction de la surcharge en fer). Chez les patients qui ne sont pas correctement contrôlés à des doses de 30 mg/kg (par exemple ferritinémie persistante au-dessus de 2500 µg/l et n'ayant pas tendance à diminuer avec le temps), des doses allant jusqu'à 40 mg/kg peuvent être envisagées. Les données d'efficacité et de sécurité d'emploi à long terme avec des doses d'EXJADE supérieures à 30 mg/kg sont actuellement limitées (264 patients suivis pendant un 1 an en moyenne après augmentation de dose). Si seulement un très faible contrôle de l'hémosidérose à des doses supérieures à 30 mg/kg est atteint, une autre augmentation (jusqu'à un maximum de 40 mg/kg) pourrait ne pas entraîner un contrôle satisfaisant et d'autres options thérapeutiques devront donc être envisagées. Si un contrôle satisfaisant n'est pas atteint à des doses supérieures à 30 mg/kg, un traitement à de telles doses ne devra pas être maintenu et d'autres options thérapeutiques devront être envisagées quand cela sera possible. Les doses supérieures à 40 mg/kg sont déconseillées car l'expérience avec des doses supérieures à cette valeur est limitée.

Chez les patients traités à des doses supérieures à 30 mg/kg, des réductions de dose par paliers de 5 à 10 mg/kg devront être envisagées quand le contrôle a été atteint (par exemple, ferritinémie persistant au-dessous de 2500 µg/l et ayant tendance à diminuer avec le temps). Chez les patients pour lesquels la ferritinémie a atteint son objectif (habituellement entre 500 et 1000 µg/l), des réductions de dose par paliers de 5 à 10 mg/kg devront être envisagées afin de maintenir la ferritinémie dans ces valeurs cibles. Si la ferritinémie chute de façon persistante en dessous de 500 µg/l, l'interruption du traitement doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Posologie – 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.

*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  $\geq 7$  mg Fe/g de poids sec ou si la ferritinémie est >2000 µg/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  $\leq 2000$  µg/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  $\leq 2000$  µg/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 µg/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 charge corporelle en fer satisfaisante, par conséquent la reprise du traitement ne peut être recommandée.** »

Pour les populations particulières, se reporter au RCP.

## 04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	20/09/2006 Inscription
<b>Indication</b>	<p>Traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (<math>\geq 7</math> 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"> <li>- patients présentant d'autres anémies,</li> <li>- patients âgés de 2 à 5 ans,</li> <li>- patients présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire des transfusions sanguines peu fréquentes (<math>&lt; 7</math> ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires). (indication 2)</li> </ul>
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	<p><b>Indication 1 :</b> <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><b>Indication 2 :</b> <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>
<b>Etudes demandées</b>	<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>

## 05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande le laboratoire a déposé :

- Les données issues de l'étude de suivi de 4 ans (107 E)<sup>1</sup> de l'étude 107 dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance. Pour rappel, cette étude, décrite dans l'avis d'inscription du 20/09/2006, avait pour objectif de démontrer la non-infériorité de déférasirox 5 à 40 mg/kg/jour administré par voie orale par rapport à la déféroxamine 20 à 60 mg/kg/jour administrée en sous-cutanée, en termes d'efficacité et de tolérance, chez des patients avec une bêta-thalassémie et une hémossidérose transfusionnelles.
- Les données issues de l'extension en ouvert à 5 ans<sup>2</sup> de l'étude 109. Pour rappel, cette étude, décrite dans l'avis d'inscription, avait pour objectif d'évaluer la tolérance de déférasirox administré par voie orale par rapport à la déféroxamine 20 à 60 mg/kg/jour administrée en sous-cutanée, chez des patients ayant une drépanocytose et une hémossidérose transfusionnelle.
- Les résultats de l'étude EPIC<sup>3</sup>, étude de phase IV dont l'objectif était d'évaluer l'approche d'une administration de doses d'EXJADE selon la quantité de fer apportée par les transfusions. Cette étude avant/après qui n'a inclus que 60% de patients correspondant à l'AMM (tous les patients ne présentaient pas de contre-indication à la déféroxamine et seuls 60% présentaient une bêta-thalassémie) ne sera pas développée dans cet avis.
- Les résultats de l'étude ESCALATOR<sup>4</sup>, étude ouverte, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'EXJADE en termes de réduction de la concentration hépatique en fer (Liver Iron Concentration=LIC).
- Les résultats de l'étude ESCAPADE, étude de suivi des patients traités par la spécialité EXJADE en situation réelle de traitement réalisée par les laboratoires Novartis en réponse à la demande de la Commission de la transparence dans son avis en date du 20/09/2006.
- Une analyse consolidée des patients traités à des doses supérieures à 30 mg/kg/j basée sur une analyse poolée des résultats observés dans des sous-groupes de patients définis a posteriori dans les études 107E, 108E, 109E et 2402E, qui ne sera pas présentée dans cette avis compte tenu de sa méthodologie.

### 05.1 Efficacité

#### 5.1.1 Etude 107 : suivi à 5 ans

Rappel des conclusions mentionnées dans l'avis d'inscription du 20 septembre 2006 :

*Dans cette étude le critère de jugement principal le pourcentage de patients chez lesquels le traitement était efficace après un an de traitement, défini par :*

- o *une LIC observée après un an de traitement comprise entre 1 et 7 mg Fe/g de poids sec pour les patients avec une LIC comprise entre 2 et 10 mg Fe/g à l'inclusion,*
- o *une diminution de la LIC de plus de 3 mg entre les deux biopsies pour les patients avec une LIC supérieure ou égale à 10 mg Fe/g à l'inclusion.*

<sup>1</sup> Cappelini MD et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. Blood 2011;118:884-893.

<sup>2</sup> Vichinsky E et al. Long term safety and efficacy of deferasirox (Exjade) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. Br J Haematol 2011;154:387-397.

<sup>3</sup> Cappelini MD et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. Haematologica 2010;95:557-566.

<sup>4</sup> Taher A et al. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia: the ESCALATOR study. Eur J Haematol 2009;82:458-65.

*Dans cette étude, après un an de traitement, dans la population totale de l'étude, le traitement a été considéré comme efficace chez 146/276 (52,9%) des patients du groupe déférasirox et chez 184/277 (66,4%) des patients du groupe déféroxamine ; ces résultats ne démontrent pas la non-infériorité d'EXJADE par rapport au DESFERAL.*

*Dans la population totale (critère principal de jugement), la non-infériorité n'a pas été démontrée. La non-infériorité d'EXJADE par rapport à DESFERAL n'a été démontrée que dans le sous-groupe de patients ayant un surcharge en fer LIC > 7 mg Fe/g, patients plus graves et qui représentaient plus des 2/3 de l'effectif inclus.*

#### Données de suivi ouvert de 4 ans :

Dans la mesure où le critère de jugement principal de cette phase de suivi était la tolérance, les données relatives à l'efficacité ne seront pas présentées.

### **5.1.2 Etude ESCALATOR**

Cette étude ouverte a évalué l'efficacité d'EXJADE chez 233 patients de plus de 2 ans avec bêta-thalassémie majeure (nécessitant des transfusions) et a été réalisé au Moyen-Orient.

Critères d'inclusion : patients à partir de 2 ans avec bêta-thalassémie majeure, avec une surcharge hépatique en fer (Liver Iron Concentration – LIC)  $\geq$  2 mg Fe/g de poids sec et un taux de ferritine  $\geq$  500 ng/ml, intolérant, non contrôlés ou non-observant à la déféroxamine.

Critère principal de jugement : concentration hépatique en fer (LIC) mesurée par ponction biopsie hépatique après un an de traitement.

Le traitement a été considéré comme efficace lorsque :

- la LIC observée après un an de traitement était comprise entre 1 et 7 mg Fe/g de poids sec pour les patients avec une LIC comprise entre 2 et 10 mg Fe/g à l'inclusion,
- la diminution de la LIC dépassait 3 mg entre les deux biopsies pour les patients avec une LIC supérieure ou égale à 10 mg Fe/g à l'inclusion.

#### Résultats :

Après un an de traitement, le traitement a été considéré comme efficace chez 57%, IC95% [50,7 ; 63,3],  $p=0,016$ .

A l'inclusion dans l'étude la LIC moyenne était de  $19,6 \pm 9,2$  mg Fe/g de poids sec. A la fin de l'étude d'extension, la LIC avait diminué de  $6,6 \pm 9,4$  mg Fe/g de poids sec ( $p < 0,001$ ). Et la moyenne de ferritinémie avait diminuée de 929 ng/mL ( $p < 0,0001$ ) passant de 3356 à l'inclusion à 2427 ng/mL à la fin de l'étude d'extension.

Des doses  $\geq 30$ mg/kg/j étaient requises chez la plupart des patients du fait d'un apport transfusionnel en fer conséquent et une surcharge en fer conséquente à l'inclusion. Ceci souligne l'importance d'un apport suffisant d'EXJADE pour atteindre les objectifs thérapeutiques cliniques d'une réduction en fer.

## **05.2 Tolérance**

### **5.2.1 Issue des études**

Dans l'étude de suivi 107 E, phase de suivi ouverte, des ajustements de doses possibles tous les 3 mois en fonction de la ferritinémie et de la tolérance. Au total, 371/555 patients (67%) ont complété l'étude de suivi (181 précédemment issus du groupe EXJADE et 190 issu du groupe déféroxamine « cross-over »). Les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 5%) ont été :

- élévation de la créatinine : 11,2%,



- Douleurs abdominales : 9%,
- Nausées : 7,4%,
- Rash : 6,5%,
- Vomissement : 6,3%,
- Diarrhée : 5%.

Dans la phase de suivi ouverte (109 E), les patients qui ont achevé l'étude 109 pouvaient être inclus dans une phase ouverte de 4 ans au cours de laquelle tous les patients étaient traités par EXJADE. Au total, 185 patients ont été suivis et 62 ont complété l'étude de suivi. Au cours de cette période, les effets indésirables les plus fréquemment observés (>5%) ont été :

- Nausées : 14,6%,
- Diarrhée : 10,8%,
- Elévation de la créatinine : 5,9%,
- Vomissements : 5,4%.

Dans l'étude ESCALATOR, des effets indésirables ont été observés chez 105/233 patients (44,3%). Les effets indésirables les plus fréquents (> 5%) ont été :

- Vomissements : 8,9%,
- Rash : 8%,
- Nausées : 7,2%,
- Elévation des ALAT : 5,5%.

## 5.2.2 Issue des PSUR

Depuis le 2 novembre 2005 jusqu'au 31 octobre 2012, l'exposition des patients à EXJADE est estimée à 163 353 patients-années. Au cours de cette période, 12 149 événements indésirables graves ont été rapportés dans les essais cliniques et 39 982 par le biais de notifications spontanées. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux et des perturbations des paramètres biologiques (notamment élévation des ALAT et de la créatinine).

Avis de comité technique de pharmacovigilance du 19/09/2013<sup>5</sup>

### **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 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.

<sup>5</sup> <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-des-groupes-de-travail-comites-commissions-Comites-techniques>.

### **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 demandés 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. »

### **5.2.3 PGR**

Les risques identifiés dans le PGR sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	Troubles rénaux : augmentation de la créatininémie, insuffisance rénale aiguë, tubulopathies rénales (syndrome de Fanconi acquis) Augmentation des transaminases hépatiques Hémorragies et ulcères gastro-intestinaux ; œsophagites Pertes auditives Opacités du cristallin, modifications rétinienne, névrites optiques
Risques importants potentiels	Insuffisance hépatique Cytopénies sanguines périphériques Non observance (posologie et surveillance biologique)
Interactions identifiées	Interaction avec la nourriture Interaction avec les anti-acides contenant de l'aluminium Induction du CYP3A4 Inhibition du CYP1A2 Inducteurs de l'UGT comme la rifampicine Inhibition du CYP2C8 Interaction avec la cholestyramine

La poursuite du suivi a été considéré comme indispensable par le CTPV (cf. supra) 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.

### **5.2.4 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. Chez environ deux tiers des patients qui ont eu une augmentation de la créatininémie, un retour à un niveau inférieur à 33% est observé sans ajustement de la dose. Chez le tiers restant, l'augmentation de la créatininémie n'a pas toujours répondu à une réduction de dose ou à une interruption du traitement. En effet, dans certains cas, seule une stabilisation des valeurs de la créatininémie a été observée après réduction de dose ».

Des effets indésirables ont été ajoutés au RCP dans les rectificatifs d'AMM successifs validés par l'ANSM depuis la mise sur le marché d'EXJADE ; il s'agit de :

- insuffisance rénale aiguë, éruption cutanée, prurit, urticaire, réaction d'hypersensibilité, des cas d'insuffisance hépatique d'évolution parfois fatale, néphrite tubulo-interstitielle, anémie aggravée (fréquence indéterminée),
- diarrhée et tubulopathie rénale chez l'enfant,
- données relatives à la diminution de clairance à la créatinine sur la base d'une méta-analyse rétrospective.

En date du 13/09/2013, le CTPV, a demandé l'ajout des effets indésirables suivants au RCP :

- perforations digestives,
- nécroses tubulaires aiguës,
- néphrolithiases,
- névrite optique,
- neutropénie.

Ces modifications sont en cours de validation à l'EMA.

## 05.3 Autres modifications du RCP

Depuis l'avis d'inscription en date du 20/09/2006, des modifications du RCP ont été effectuées.

En date du 23/11/2009, l'autorisation de mise sur le marché d'EXJADE a été étendue pour inclure la possibilité de traiter les patients avec une dose allant jusqu'à 40 mg/kg/j pour ceux non correctement contrôlés à la dose de 30 mg/kg/j. Cette autorisation a été obtenue sur la base d'une analyse consolidée des patients traités à des doses supérieures à 30 mg/kg/j dans les études pivots d'enregistrement et dans leurs phases d'extension (Etudes 107E, 108E, 109E) ainsi que dans l'étude conduite au Moyen-Orient (2402/2402E).

## 05.4 Données d'utilisation : étude ESCAPADE

En 2006, la Commission de la transparence a demandé au laboratoire Novartis de mettre en place une étude de suivi des patients traités par la spécialité EXJADE.

Cette étude devait avoir pour objectif de décrire, en situation réelle de traitement, les conditions d'utilisation d'EXJADE (posologie, durée de traitement, co-prescriptions...), les caractéristiques des patients traités (indication, âge...) et l'évolution de la surcharge en fer chez les patients traités au long cours ainsi que la fréquence des complications cardiaques de cette surcharge.

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a mis en place une étude observationnelle multicentrique de patients traités par EXJADE et présentant une hémossidérose secondaire à des transfusions répétées (patients atteints de béta-thalassémie majeure, de drépanocytose, d'un syndrome myélodysplasique ou d'une anémie rare), en France métropolitaine, suivis pendant deux ans : l'étude ESCAPADE. L'objectif principal de cette étude était de décrire l'évolution de la surcharge en fer (critère de substitution des complications cardiaques) chez ces patients traités au long cours par EXJADE. Les objectifs secondaires étaient de décrire les conditions réelles d'utilisation d'EXJADE (posologies, durée de traitement, co-prescriptions), les caractéristiques des patients traités (âge et indication notamment), l'observance, le retentissement du traitement par EXJADE en termes de qualité de vie et les événements indésirables.

Deux critères d'efficacité ont été retenus :

- la ferritinémie < 2 500 µg/L à deux ans (patient considéré en succès si la médiane des trois dernières valeurs recueillies au cours de la seconde année de suivi est < 2 500 µg/L)
- la fonction cardiaque et tout particulièrement les complications cardiaques liées à la surcharge martiale.

### **Conclusion du groupe ISPEP :**

La représentativité des médecins ayant participé à cette étude est acceptable : la comparaison entre médecins actifs et non-actifs, n'a pas montré de différence significative sur les critères de sexe, de mode d'exercice et de type d'établissement et les distributions par région d'exercice sont assez proches. Une différence statistiquement significative concernant la spécialité des médecins a été retrouvée : les médecins actifs étaient plus souvent des hématologues (70.8% vs 58.0%) et des pédiatres (18.8% vs 12.6%) aux dépens des internistes (10.4% vs 29.3%) que les médecins non actifs (p=0.017).

En revanche, les données présentées ne permettent pas d'exclure complètement un biais de sélection des patients, puisque sur les 451 patients traités par EXJADE et inclus dans le registre mis en place dans 44 centres (sur les 48 centres actifs), 158 (35.0%) étaient éligibles mais n'ont pas été inclus dans l'étude par l'investigateur, soit par décision du médecin (31% des cas) ou parce que l'étude ne leur a pas été proposée (25.3% des cas). La recherche d'un éventuel biais de sélection des patients a été réalisée en comparant les 226 patients inclus et recensés dans le registre avec les 158 patients non inclus sur tous les critères disponibles dans le registre : il n'y avait pas de différence significative sur le sexe et l'âge des patients. Une différence sur la valeur de la ferritinémie (le pourcentage de patients ayant une valeur de ferritinémie < 1000 µg/l est inférieur dans le groupe des patients inclus (18.7% vs 28.5%, p=0.09) ) et sur la pathologie sous-jacente a été retrouvée (p<0.001).

En termes de conditions d'utilisation, les principaux résultats de cette étude montrent que les indications d'EXJADE sont globalement respectées et qu'EXJADE est le plus souvent utilisé à la posologie recommandée (20 mg/kg/jour).

En revanche, cette étude montre que le suivi des patients, en particulier la réalisation des examens biologiques et paracliniques recommandés pourrait être améliorée. La réalisation effective de ces examens a été effectuée dans :

- 82,5% des cas pour la créatininémie, 29,1% des cas pour la recherche de protéinurie, 65,1% des cas pour les transaminases, alors que ces examens auraient dû être réalisés mensuellement conformément au RCP,
- 70,4% des patients pour le suivi de la fonction cardiaque,
- 32,8% pour la fonction auditive et 48,7% pour les examens ophtalmologiques, alors que ces examens auraient dû être réalisés, conformément au RCP « avant l'instauration du traitement et chaque année par la suite » pour les tests auditif et visuel.

L'observance a été mesurée chez les 189 patients déjà traités par EXJADE à l'inclusion, et chez 80 patients pour lesquels les données étaient disponibles et qui étaient toujours sous traitement à 2 ans de suivi (ce qui pourrait surestimer les résultats sur ce critère). Sur ces données parcellaires, il peut être noté que l'observance est moyenne ou faible chez plus d'un tiers des patients.

Le grand nombre des données de qualité de vie manquantes, à 2 ans de suivi (49.7%) ne permet pas d'apprécier l'intérêt d'EXJADE sur ce critère. En effet, après deux ans de suivi, l'échelle SF-36 a été complétée chez 86 patients adultes (sur 201 ayant renseigné cette échelle à l'inclusion) et l'échelle KIDSCREEN-27 chez 12 enfants (sur 38 à l'inclusion), soit 51.3% des 191 patients encore présents dans l'étude à deux ans.

En pratique courante, un peu moins de la moitié des patients ont été classés en « succès » au cours de la deuxième année de suivi. Les résultats sont différents selon la pathologie sous-jacente et le taux de succès est meilleur chez les patients béta-thalassémiques (environ 80%) que chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques (37.5%) ou souffrant d'autres anémies (51.9%).

Il n'est pas possible de mettre en regard les résultats de l'étude post-inscription et de l'essai présenté lors de l'inscription car, notamment, le critère de succès était différent compte-tenu de la nature observationnelle de l'étude et d'une temporalité plus longue.

Sur les anomalies cardiaques liées à la surcharge, les données présentées, parcellaires, ne permettent pas de conclure ; en effet, des données manquantes sont observées pour près d'un quart des patients

La tolérance, en particulier rénale, est satisfaisante, en rapport avec les événements indésirables déjà connus. Mais ces résultats doivent être pris avec prudence, la recherche d'une protéinurie n'étant pas pratiquée aussi fréquemment que souhaitée (29,1% des patients seulement).

Pour l'analyse détaillée de cette étude, se reporter à l'annexe.

## 05.5 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>6,7</sup>. Depuis la dernière évaluation par la Commission le 20 septembre 2006, la place d'EXJADE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20/09/2006 doivent être modifiées.**

### 06.1 Service Médical Rendu

- ▀ La surcharge chronique en fer, secondaire ou non à des transfusions sanguines, 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.

#### ▀ Intérêt de Santé Publique rendu :

La surcharge en fer est une complication grave des transfusions sanguines répétées, nécessaires au traitement des bêta-thalassémies majeures et d'autres affections apparentées. Elle constitue un fardeau de santé publique faible du fait de la rareté des maladies nécessitant ces transfusions.

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.

Lors de l'inscription d'EXJADE, en dépit de l'insuffisance des données disponibles, il était attendu de cette spécialité, globalement pour les deux indications, un impact modéré en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie, notamment du fait de l'administration per os d'EXJADE et par rapport au DESFERAL (déféroxamine) d'administration parentérale. Les résultats de l'étude post-inscription confirment cette attente sur la morbi-mortalité. En revanche, l'impact sur la qualité de vie n'a pas été démontré.

Du fait de sa commodité d'emploi, il était attendu un apport en termes d'observance (et donc d'efficacité par rapport au traitement par la déféroxamine dont l'observance n'est pas satisfaisante). Les résultats de l'étude post-inscription, mettent en évidence une observance non optimale dans la plupart des cas chez les patients traités par EXJADE, ce qui ne permet pas de confirmer cette attente.

<sup>6</sup> Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Guide ALD HAS juin 2008.

<sup>7</sup> Orphanet

Cette étude n'apporte pas d'élément en faveur d'un bénéfice potentiel d'EXJADE sur les complications liées à la surcharge cardiaque en fer notamment, mais les éléments concernant les effets indésirables ne font pas apparaître de nouveau risque.

Au total, l'impact populationnel attendu d'EXJADE sur la morbi-mortalité et la qualité de vie en condition réelle d'utilisation était faible, EXJADE devant apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié. En conséquence, il était attendu de cette spécialité un intérêt de santé publique faible. Les résultats de l'étude post-inscription réalisée conduisent à conclure qu'EXJADE n'a rempli que partiellement cette attente.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EXJADE reste important dans les indications de l'AMM.**

## **06.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

**Compte tenu de son administration per os et :**

- **de la non démonstration stricte de la non-infériorité d'efficacité d'EXJADE par rapport au DESFERAL sur le critère de jugement principal,**
- **d'un taux de notification soutenu d'effets indésirables plus de 6 ans après l'AMM,**
- **de la gravité des effets indésirables observés,**
- **de la nécessité de poursuivre le suivi à long terme de tolérance rénale, notamment chez les enfants,**
- **de l'absence de démonstration de l'impact d'EXJADE sur l'observance et sur la qualité de vie observée en conditions réelles d'utilisation,**
- **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 charge corporelle en fer satisfaisante,**

**la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu par EXJADE est :**

- **mineure (ASMR IV) par rapport à déféroxamine (DESFERAL) 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 qui présentent une bêta-thalassémie majeure, âgés de 6 ans et plus et**
- **modérée (ASMR III) dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par déféroxamine (DESFERAL) est contre-indiqué ou inadapté chez les patients suivants :**
  - **présentant d'autres anémies,**
  - **âgés de 2 à 5 ans,**
  - **présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire des transfusions sanguines peu fréquentes (<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).**

**Dans la situation où FERRIPROX peut être utilisé (surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté), la Commission de la Transparence ne peut se prononcer sur les performances respectives des deux médicaments faute de données comparatives.**

**Dans l'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 de la transparence a conclu à une ASMR IV (mineure). Pour l'argumentaire, se reporter à l'avis spécifique rendu pour cette extension d'indication en date du 22 janvier 2014.**

## 06.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

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

▶ **Conditionnements** : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

**ANNEXE**  
**AVIS DU GROUPE ISPEP**  
sur les résultats définitifs de l'étude post-inscription  
**EXJADE® (Déférasirox)**

Laboratoires NOVARTIS PHARMA

---

Etude :	Etude de suivi en conditions réelles de traitement des patients pris en charge par EXJADE® (ESCAPADE)
Date AVIS :	05/07/2012, complété le 18/01/2013

---

### 1. Contexte

En 2006, la Commission de la transparence a demandé au laboratoire Novartis de mettre en place une étude de suivi des patients traités par la spécialité EXJADE.

Cette étude devait avoir pour objectif de décrire en situation réelle de traitement, les conditions d'utilisation d'EXJADE® (posologie, durée de traitement, co-prescriptions...), les caractéristiques des patients traités (indication, âge...) et l'évolution de la surcharge en fer chez les patients traités au long cours ainsi que la fréquence des complications cardiaques de cette surcharge.

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a mis en place une étude observationnelle multicentrique de patients traités par EXJADE® et présentant une hémossidérose secondaire à des transfusions répétées (patients atteints de 6-thalassémie majeure, de drépanocytose, d'un syndrome myélodysplasique ou d'une anémie rare), en France métropolitaine, suivis pendant deux ans. L'objectif principal de cette étude était de décrire l'évolution de la surcharge en fer (critère de substitution des complications cardiaques) chez ces patients traités au long cours par EXJADE®. Les objectifs secondaires étaient de décrire les conditions réelles d'utilisation d'EXJADE® (posologies, durée de traitement, co-prescriptions), les caractéristiques des patients traités (âge et indication notamment), l'observance, le retentissement du traitement par EXJADE® en termes de qualité de vie et les événements indésirables.

Deux critères d'efficacité ont été retenus :

- la ferritinémie < 2 500 µg/L à deux ans (patient considéré en succès si la médiane des trois dernières valeurs recueillies au cours de la seconde année de suivi est < 2 500 µg/L)
- la fonction cardiaque et tout particulièrement les complications cardiaques liées à la surcharge martiale.

### 2. Commentaires méthodologiques

Sur les 619 médecins de la base de sélection, 59 ont accepté de participer à l'étude (60 médecins participants prévus) et 48 médecins ont été actifs, incluant 241 patients (239 ont été analysés)<sup>8</sup>.

La représentativité des médecins a été étudiée en comparant les 48 médecins actifs avec les 571 médecins non actifs sur le sexe, la spécialité, le mode d'exercice, le type d'établissement et la région d'exercice. Il n'y a pas eu de différence significative entre ces deux groupes de médecins sur les critères de sexe, de mode d'exercice et de type d'établissement. L'analyse de la spécialité des médecins a montré que les médecins actifs étaient plus souvent des hématologues (70.8% vs 58.0%) et des pédiatres (18.8% vs 12.6%) aux dépens des internistes (10.4% vs 29.3%) que les médecins non actifs (p=0.017). Les distributions par région d'exercice sont assez proches.

La représentativité des patients inclus dans l'étude a été étudiée par l'intermédiaire des données du registre, disponibles dans 44 centres (sur l'ensemble des 48 centres actifs), qui ont permis de répertorier 451 patients traités par EXJADE®. Parmi ces 451 patients, 67 (14.9%) étaient non éligibles à l'étude, 158 (35.0%) étaient éligibles mais n'ont pas été inclus dans l'étude par l'investigateur et 226 (50.1%) ont été inclus dans l'étude.

---

<sup>8</sup> Le protocole prévoyait d'inclure 246 patients.



Les 158 patients éligibles mais n'ayant pas été inclus l'ont été par décision du médecin dans 31% des cas ou parce que l'étude ne leur a pas été proposée (par oubli ou non) dans 25.3% des cas. La recherche d'un éventuel biais de sélection des patients a été réalisée sur le sous-groupe des patients éligibles issus du registre, en comparant les 226 patients inclus et recensés dans le registre avec les 158 patients non inclus sur tous les critères disponibles dans le registre : le sexe, l'âge, la pathologie sous-jacente et la valeur de la dernière ferritine. Il n'y avait pas de différence significative sur le sexe et l'âge des patients. Le pourcentage de patients ayant une valeur de ferritinémie < 1000 pg/l est inférieur dans le groupe des patients inclus (18.7% vs 28.5%,  $p=0.09$ ) et une différence significative ( $p<0.001$ ) a été observée sur la pathologie sous-jacente. Il convient également de souligner que 32% des patients ont été inclus par 3 centres et 42.3% par 5 centres.

### 3. Principaux résultats

#### 3. 1. Caractéristiques des patients

En consultation, les médecins ont vu un total de 451 patients traités par EXJADE®, dont 67 (14.9%) étaient non éligibles et, parmi ces derniers, 9 ne présentaient pas d'hémossidérose post-transfusionnelle et 12 étaient âgés de moins de 6 ans (et non inclus dans un essai clinique), ce qui correspond à une utilisation hors AMM. Par ailleurs, 158 (35.0%) étaient éligibles mais non pas été inclus (dans 31% des cas par décision du médecin et dans 25.3% des cas parce que l'étude ne leur a pas été proposée, par oubli ou non). La population d'analyse était composée de 239 patients : 38 enfants (15.9%) et 201 adultes (84.1%). Deux patients ont été exclus car ils n'ont pas été traités par EXJADE®.

Ces 239 patients étaient de sexe masculin dans 48.5% des cas, avec un sex-ratio relativement stable selon les sous-groupes analysés, excepté chez les patients souffrant de drépanocytose où le pourcentage d'hommes est moindre (33.9%).

L'âge moyen des patients était de  $49.6\pm 25.9$  ans à l'inclusion dans l'étude et de  $48.7\pm 26.2$  ans lors de l'instauration du traitement par EXJADE®. L'ancienneté du diagnostic de la maladie était de  $13.6\pm 13.3$  ans, avec une ancienneté de la première transfusion de  $11.1\pm 12.2$  années.

Les patients les plus âgés étaient traités pour un syndrome myélodysplasique, alors que les plus jeunes souffraient de  $\beta$ -thalassémie ou de drépanocytose.

La majorité des patients du sous-groupe  $\beta$ -thalassémie souffraient d'une  $\beta$ -thalassémie majeure (84. 1%), les autres souffrant d'une forme intermédiaire et présentaient une hémossidérose post-transfusionnelle (15.9%).

Sur le sous-groupe de patients atteints de drépanocytose, la forme homozygote était majoritaire (96. 4%), le reste étant une forme composite  $S\beta^+$  (aucune forme composite SC ou  $S\beta^0$  n'a été incluse).

L'analyse du type de syndrome myélodysplasique selon la classification OMS fait apparaître une anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne pour 34.8% de ces patients, une anémie réfractaire sans sidéroblastes en couronne pour 18.8% et une anémie réfractaire avec excès de blastes dans 17.0% des cas. Les scores IPSS au diagnostic, quand ils étaient disponibles (67 patients sur 112) étaient majoritairement à faible risque ou à risque intermédiaire 1 (43.3% et 41.8% respectivement). Le pourcentage de blastes dans la moelle au diagnostic s'élevait à  $4.2 \pm 4.5\%$  et la cytogénétique était majoritairement favorable (84.2%).

Plus de 9 patients sur 10 (91.6%) ont eu un régime transfusionnel de plus de 8 séances l'année précédant la mise sous EXJADE®, ce pourcentage étant toujours supérieur à 75% quel que soit le sous-groupe considéré.

Un traitement antérieur par un chélateur du fer (Desferal® et/ou Ferriprox®) a été prescrit pour 54.8% des patients. Ce pourcentage a été le plus élevé pour les patients atteints de  $\beta$ -thalassémie (97.7%), puis pour les patients atteints d'autres anémies (63,0%), de 51.8% pour les patients drépanocytaires et de 37.5% pour ceux atteints de syndrome myélodysplasique.

Les patients ayant bénéficié le plus fréquemment d'un traitement antérieur par un chélateur de fer étaient ceux inclus dans un protocole thérapeutique (95.8%) ou ceux bénéficiant d'une ATU

(94.1%). Lorsque ces patients se voyaient prescrire pour la première fois EXJADE® sous forme commerciale, ils n'étaient alors que 46,5% à avoir été traités auparavant par un chélateur de fer.

Sur le sous-groupe de patients déjà traités par un chélateur du fer, l'ancienneté de ce traitement était de  $11.0 \pm 10.2$  ans, avec une durée de la dernière spécialité prescrite avant la mise sous EXJADE® d'un peu plus de 5 ans en moyenne ( $5.4 \pm 7.4$ ). L'ancienneté du traitement ainsi que la durée de la dernière spécialité étaient plus importantes sur le sous-groupe de patient  $\beta$ -thalassémique ( $19.8 \pm 11.3$  années d'ancienneté et  $10.5 \pm 9.7$  années de durée de la dernière spécialité) et à l'inverse plus faibles chez les patients souffrant de syndrome myélodysplasique ( $3.9 \pm 2.8$  ans et  $1.5 \pm 1.5$  ans respectivement).

Parmi les traitements par un chélateur du fer déjà prescrits, presque tous les patients avaient déjà reçu du DESFERAL® en monothérapie (93.9%), certains avaient déjà été traités en monothérapie avec du FERRIPROX® (15.4%) et 7.6% par une association de ces 2 traitements.

L'analyse de la dernière spécialité prescrite avant la mise sous EXJADE® confirme ces résultats, puisque 82.3% des patients étaient traités par du DESFERAL® en monothérapie, 12.3% par du FERRIPROX® en monothérapie et 4.6% par une bithérapie associant le DESFERAL® et le Ferriprox®.

La raison de la mise sous EXJADE® la plus fréquemment citée était un traitement antérieur inadapté ou mal toléré (55.7%).

Par ailleurs, les patients traités antérieurement par un chélateur du fer avaient réalisé un test auditif « annuellement » dans 31.3% des cas, seulement « parfois » pour 32.8% d'entre eux et ne l'avaient « jamais réalisé » pour 35.9%. Un examen ophtalmologique était réalisé de manière annuelle pour 44.3% de ces patients, « parfois » pour 33.6% et « jamais » pour 22.1% d'entre-eux. Les comorbidités les plus fréquemment citées ont été une insuffisance cardiaque, un diabète sucré (9.2% des patients), des troubles du rythme cardiaque (7.5%), une insuffisance thyroïdienne (7.1%), une ostéoporose (6.3%) ou un hypogonadisme évalué chez les hommes de plus de 14 ans et chez les femmes de plus de 13 ans (6.1%). Les autres complications ou comorbidités ont été citées dans moins de 2.5% des cas.

La complication la plus fréquente chez les patients atteints de  $\beta$ -Thalassémie était l'hypogonadisme (22,8%). Les patients atteints de syndrome myélodysplasique souffraient plus fréquemment de diabète sucré (16,1%), d'insuffisance cardiaque (13,4%) et de troubles du rythme cardiaque (12,5%).

L'analyse des antécédents pré-codés dans le cahier d'observation, traités ou non, laisse apparaître que seule l'hypertension artérielle traitée était présente pour plus de 5% des patients (15.5%) avec une part nettement plus importante pour les patients atteints de syndrome myélodysplasique (30.4%).

Parmi les autres antécédents médicaux ou chirurgicaux importants (traités ou non), la cholécystectomie et la splénectomie étaient les plus fréquemment cités (respectivement 13.4% et 15.1%).

### **3. 2. Le traitement par EXJADE® et la prise en charge des patients**

Lors de l'inclusion des patients dans l'étude, près de 8 sur 10 étaient déjà traités par EXJADE® (79.1%) depuis un peu plus d'un an.

Lors de son instauration, antérieure ou à l'inclusion, EXJADE® a été prescrit :

- chez 18.0% des patients pour une « hémossidérose secondaire à des transfusions sanguines fréquentes chez un patient qui présente une  $\beta$ -thalassémie majeure âgé de 6 ans et plus ».
- chez 81.2% des patients pour un « traitement de l'hémossidérose secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez un patient présentant d'autres anémies »
- les autres indications du traitement par EXJADE® ne concernaient qu'un seul patient chacune.

La posologie moyenne lors de l'initiation a été de  $17.8 \pm 4.7$  mg/kg/jour, proche de la posologie initiale recommandée (20 mg/kg/jour).

Cette posologie moyenne était moindre chez les patients souffrant d'un syndrome myélodysplasique ( $16.8 \pm 4.5$  mg/kg/jour) que chez les autres patients où elle était au moins de 18.5 mg/kg/jour.

Pour 56.6% des patients, au moins un changement de posologie avait eu lieu entre l'initiation d'EXJADE® et l'inclusion dans l'étude, avec, en moyenne, une augmentation de la posologie entre l'initiation du traitement et l'inclusion dans l'étude  $2.2 \pm 6.4$  mg/kg/jour. Les principales raisons invoquées lors du dernier changement de posologie étaient : l'inefficacité (46.2%), l'intolérance (12.5%), l'augmentation progressive pour bonne tolérance (12.5%) et l'efficacité (9.6%).

Durant le suivi, 81 patients sur 239 (37.2%) ont arrêté définitivement EXJADE® : 3.0% pour inefficacité, 8.9% pour intolérance et 22.5% suite au décès du patient (25 cas) ou allogreffe pour 2 patients du groupe  $\beta$ -thalassémie.

Sur les 81 patients ayant arrêté définitivement EXJADE®, 20 ont été traités par une autre spécialité, essentiellement le Desferal® (15 patients sur 20).

Une modification de la posologie d'EXJADE® durant l'étude est intervenue pour 65.4% des patients, pour inefficacité (29.1%), intolérance (18.6%) ou autre raison (46.4%).

Le taux de patients avec une posologie  $\geq 30$  mg/kg/j augmente au cours du suivi (de 13.0% à M6 à 19.4% à M24).

Une mesure du fer intra hépatique a été réalisée pour 33.5% des patients, quasi exclusivement à l'aide d'une IRM hépatique (96.1%), plus souvent (plus d'une fois sur deux) pour les patients souffrant d'une  $\alpha$ -thalassémie et d'une drépanocytose que chez les patients souffrant d'une autre anémie (25%) et 12.5% des patients souffrant d'un syndrome myélodysplasique.

Un dosage de la créatininémie a été réalisé à 2 reprises pour 77.3% des patients, faisant apparaître une clairance de la créatinine supérieure à 90 mL/min pour 100% des enfants (selon la formule de Schwartz), et pour 75.7% des adultes de moins de 65 ans (selon la formule de Cockcroft-Gault).

La clairance de la créatinine, estimée à l'aide de la formule MDRD chez les adultes de plus de 65 ans, était un peu plus faible : 31.4% d'entre eux avaient une valeur  $> 90$  ml/min, 51.4% entre 60 et 90 mL/min et les 17.1% autres avaient une valeur inférieure à 60 ml/min.

La moitié des patients porteurs d'autres anémies avaient une fonction rénale détériorée (adultes de plus de 65 ans ayant une valeur inférieure à 60 ml/min) et 16,4% des patients avec syndrome myélodysplasique avaient une valeur inférieure à 60 ml/min.

Un dosage des transaminases hépatiques a été réalisé pour 83.5% des patients ; les résultats observés sur les ASAT étaient normaux pour 64.8% de ces dosages et seulement 6.2% étaient supérieurs à deux fois la normale. Les résultats observés sur les ALAT sont comparables (64.8% étaient normaux et 8.0% étaient supérieurs à deux fois la normale). Il n'y a pas de grandes différences entre les sous-groupes.

Un test auditif a été réalisé pour 35.4% des patients sans détecter d'anomalie dans 81.2% des cas.

Les anomalies ont été le plus souvent détectées chez les patients souffrant d'un syndrome myélodysplasique (33.3%) et ceux souffrant d'une  $\alpha$ -thalassémie (19.1%), alors qu'elles sont très rares chez les patients souffrants d'une drépanocytose (4.8%) ou inexistantes chez ceux souffrant d'une autre anémie.

Un examen ophtalmologique a été réalisé pour 47.5% des patients, sans détecter d'anomalie dans 85.0% des cas. Les anomalies ont été le plus souvent détectées chez les patients souffrant d'un syndrome myélodysplasique (21.9%) et ceux souffrant d'une drépanocytose (17.7%), alors qu'elles sont très rares chez les patients souffrants d'une  $\alpha$ -thalassémie (4.6%) ou inexistantes chez ceux souffrant d'une autre anémie.

Les différents examens recommandés à l'instauration d'EXJADE® (créatininémie à deux reprises, transaminases hépatiques, tests auditifs et examens ophtalmologiques) sont plus souvent effectués chez les patients souffrant de  $\beta$ -thalassémie et de drépanocytose que chez les autres patients.

L'observance, selon le score de Morisky, a été évaluée sur le sous-groupe de 189 patients déjà traités par EXJADE® : avant l'inclusion, elle était maximale (score à 0) pour 57.0% des patients, moyenne (score de Morisky = 1 ou 2) pour 36.6% d'entre eux et faible (score de Morisky = 3 ou 4) pour 6.4%.

Si l'on considère les pathologies sous-jacentes, l'observance est plus souvent maximale pour les patients souffrant de syndrome myélodysplasique (82.6%) et d'autres anémies (65.0%) que pour les autres patients.

Elle est également plus souvent maximale pour un plus grand nombre de patients ayant débuté EXJADE® dans l'année précédant l'inclusion (64.4%) que pour les patients l'ayant débuté depuis plus d'un an (49.4%).

Les principaux problèmes d'observance sont dus à une négligence dans l'horaire (30.5%) ou à un oubli de prise (29.1%). L'arrêt de traitement lorsque les patients se sentaient mieux ou moins bien était moins fréquemment cité (respectivement 5.8% et 11.6%).

Afin d'évaluer le futur retentissement du traitement par EXJADE® en terme de qualité de vie, l'échelle SF36 a été utilisée à l'inclusion chez les 201 patients adultes et l'échelle KIDSCREEN-27 chez les 38 patients enfants (patients <18 ans).

L'analyse des 2 scores résumant les activités physiques (PCS : physical health) et mentales (MCS=mental health), variant de 0=très mauvaise qualité de vie à 100=excellente qualité de vie, montre qu'ils sont inférieurs à 50, soit la valeur moyenne de référence observée sur la population américaine, avec des moyennes de respectivement  $39.9 \pm 9.5$  et  $43.1 \pm 10.4$ .

L'index général de qualité de vie calculé à l'aide des 10 questions composant l'échelle KIDSCREEN-10 a été calculé pour les enfants puis pour les parents. Les résultats observés sont de  $48.7 \pm 10.7$  en moyenne chez les enfants et de  $45.9 \pm 9.8$  en moyenne chez les parents.

### **3.3. Evolution du traitement depuis son instauration et suivi des patients depuis la mise sous traitement par EXJADE® jusqu'à l'inclusion dans l'étude**

Le suivi des patients depuis l'instauration du traitement par EXJADE® a également été analysé sur le sous-groupe des 189 patients traités par EXJADE® avant leur inclusion dans l'étude.

La réalisation mensuelle des examens biologiques a été effective :

- dans 82.5% des cas pour la créatininémie
- dans 29.1% des cas pour la protéinurie (cet examen a été parfois réalisé pour 32.3% des patients et jamais pour 38.6% d'entre-eux). Aucun test des marqueurs de la fonction tubulaire ni aucune biopsie rénale n'ont été réalisés suite à une éventuelle détection d'anomalie de la fonction rénale.
- dans 65.1% des patients pour les transaminases hépatiques (cet examen a été parfois réalisé pour 29.6% des patients et jamais pour 5.3% d'entre-eux).

Par ailleurs, un suivi de la fonction cardiaque a été réalisé pour 70.4% des patients, à l'aide le plus souvent d'un électrocardiogramme (76.7%), d'une échographie cardiaque (78.2%) et, plus rarement, d'une IRM cardiaque (30.1%). Des anomalies ont été détectées dans 16.5% des cas.

Des tests auditifs ont été réalisés pour 32.8% des patients et une anomalie a été détectée dans 24.2%, avec perte d'audition dans 73.3% des cas.

Enfin, des examens ophtalmologiques ont été réalisés chez 48.7% des patients, avec détection d'une anomalie dans 23.9% des cas : cataractes précoces (31.8%), maculopathie (9.1%) et une autre anomalie, principalement rétinopathie, kératite ou glaucome (63.6%).

### **3.4. Résultats de la phase prospective**

#### **3.4.1. Objectif principal : évolution de la surcharge en fer**

A l'inclusion dans l'étude, la moyenne des médianes des 3 dernières valeurs connues de ferritinémie était de  $2407 \pm 1967$   $\mu\text{g/L}$ . La médiane était < 2500  $\mu\text{g/L}$  pour 64.1% des patients ; relativement stable selon le sous-groupe concerné hormis pour les patients atteints de drépanocytose (37.5%) et pour les patients chez lesquels l'instauration d'EXJADE® a été réalisée

dans le cadre d'un protocole thérapeutique (45.8%). La valeur de la ferritinémie était  $\leq 1000$   $\mu\text{g/L}$  dans 21.5% des cas, comprise entre ]1000 et 2500[  $\mu\text{g/L}$  pour 42.6% des patients, entre [2500 et 5000[  $\mu\text{g/L}$  pour 27.4% et  $\geq 5000$   $\mu\text{g/L}$  pour 8.4%.

Après 2 ans de suivi, un peu moins de la moitié des 239 patients (46.9%, IC95% : [40.4% ; 53.4%]) avaient une valeur de ferritinémie médiane  $< 2\ 500$   $\mu\text{g/L}$  (succès) au cours de la deuxième année de suivi.

Parmi les 127 patients considérés comme des échecs, 60 avaient une valeur de ferritinémie médiane  $\geq 2\ 500$   $\mu\text{g/L}$ , et 67 n'avait pas 3 valeurs de ferritinémie au cours de la deuxième année de suivi (46 patients décédés, 2 perdus de vue et 19 avec moins de 3 valeurs disponibles).

Ces résultats étaient très variables selon le type d'hémopathie, les patients  $\beta$ -thalassémiques étant en succès dans plus de 80% des cas (81.8%). Ce pourcentage est moindre chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique (37.5 %) ou souffrant d'autres anémies (51.9 %), du fait notamment des décès survenus dans ces sous-groupes. Concernant les patients souffrant de drépanocytoses, la proportion d'entre eux ayant une ferritinémie médiane inférieure à 2500  $\mu\text{g/L}$  est d'environ 40 % et s'explique peut-être en partie par une ferritinémie à l'instauration d'EXJADE® plus élevée dans ce sous-groupe de patients et par une observance moyenne du traitement.

L'analyse en fonction de l'ancienneté du traitement fait apparaître que plus le traitement est ancien, plus le taux de patients en succès est important (EXJADE® instauré à l'inclusion : 38.0% ; entre ]J0 et 1 an] : 46.7% ; plus d'1 an avant l'inclusion : 51.5%).

Parmi les patients en succès (valeur de ferritinémie médiane  $< 2\ 500$   $\mu\text{g/L}$ ), 86.6% d'entre eux sont encore traités par EXJADE® après 2 ans de suivi. Sur le sous-groupe des patients en échec, cette proportion n'est que de 46.8%.

### **3.4.2. Anomalies cardiaques liées à la surcharge martiale**

Tout au long du suivi, 186 patients (77.8%) ont eu au moins un suivi de la fonction cardiaque, et parmi ceux-là, 50 patients ont eu au moins une anomalie cardiaque. Sur ces 50 cas, le comité scientifique a classé 14 cas comme non secondaires à la surcharge en fer (l'atteinte cardiaque étant liée à une autre cause clairement identifiée par l'investigateur), 27 en « non classable » (l'anomalie cardiaque pourrait être liée à la surcharge en fer mais pourrait aussi avoir une autre cause ET la surcharge n'est pas documentée par une IRM cardiaque de « façon quantitative en T2\* ») et pour 9 patients, les anomalies cardiaques étaient secondaires à la surcharge car soit l'atteinte clinique décrite consiste en un trouble du rythme et/ou une insuffisance cardiaque chez un sujet jeune, soit l'anomalie cardiaque est documentée par une IRM cardiaque en faveur d'une surcharge myocardique.

### **3.4.3. Tolérance**

Lors des deux ans de suivi, 91 patients (37.8%) ont eu au moins un test auditif réalisé et, parmi eux, 23 (25.3%) ont eu au moins une anomalie auditive détectée. Par ailleurs, 100 patients (41.5%) ont eu au moins un test visuel réalisé et, parmi eux, 25 (25.0%) ont eu au moins une anomalie visuelle détectée.

Le suivi de la croissance et du développement sexuel des enfants a été réalisé pour les 38 enfants de moins de 18 ans inclus dans l'étude à l'aide des z-scores de la taille et du poids.

Très peu de variations ont été observées sur ces paramètres pour les 38 enfants de moins de 18 ans inclus dans l'étude que ce soit sur la taille (z-score variant de 0.1 à 0.2) ou sur le poids (z-score variant de 0.4 à 0.8).

Par ailleurs, seulement 2 enfants (1  $\beta$ -thalassémie et 1 « autre anémie ») ont présenté un retard de développement sexuel à au moins une visite de suivi.

Les événements indésirables de cette étude ont été analysés sur l'ensemble des 241 patients inclus. Les événements indésirables analysés sont les EI survenus entre la date de début de l'étude et 30 jours après la date de dernière prise d'EXJADE®.

Presque trois quarts des patients (70.1%) ont eu au moins un événement indésirable au cours du suivi. Moins de la moitié ont eu un événement indésirable grave (41.1%) et un quart d'entre eux (24.1%) ont eu au moins un événement indésirable lié au traitement.

Cinq patients ont eu un EI grave lié à EXJADE®.

Les patients atteints de syndrome myélodysplasique ou ceux dont le traitement a été instauré à l'inclusion sont ceux ayant le plus d'EI (respectivement 82.3% et 84.0%) et d'EI graves (respectivement 54.9% et 62.0%).

Les EIG rapportés le plus fréquemment selon leur terme préférentiel étaient les leucémies myéloïdes aiguës (n=7), les détériorations générales de l'état de santé (n=7), les maladies veino-occlusives (n=5), les chocs septiques (n=6) et les défaillances cardiaques (n=5).

De plus, cinq cas d'insuffisance rénale ont été rapportés, sous les termes préférentiels défaillance rénale aiguë (n=4) et défaillance rénale (n=1). Un seul de ces cas était lié à EXJADE® selon le médecin. Il s'agissait d'une augmentation de la créatininémie à 136 µmoles/L survenue dans un contexte d'infection et de ferritinémie jugée basse, régressive après interruption d'EXJADE®. Les autres cas, non liés à EXJADE® selon le médecin, sont survenus sur obstacle urétéral bilatéral lithiasique, sur resténose intra-stent de l'artère rénale droite unique, dans le cadre d'une défaillance multiviscérale ayant entraîné le décès, et après une injection iodée du scanner.

Au cours de cette étude, 52 patients sont décédés (21.6%), 21 patients entre les visites d'inclusion et 6 mois, 12 entre 6 mois et 12 mois, 11 entre 12 et 18 mois et 8 entre 18 et 24 mois. Aucun de ces décès n'a été considéré comme relié à EXJADE® par le médecin observateur, y compris dans les 6 cas où la cause de décès n'était pas précisée.

Sur ces 52 patients décédés, 46 étaient atteints d'un syndrome myélodysplasique, 1 souffrait de drépanocytose et 5 d'autre anémie.

Le patient atteint de drépanocytose était âgé de 14 ans, 3 patients atteints de syndrome myélodysplasique avaient 48, 51 et 58 ans, tous les autres patients décédés étaient âgés entre 62 et 93 ans.

La fonction rénale a été analysée à l'aide de la clairance de la créatinine calculée à chacune des visites de suivi. Au moins un dosage de la créatininémie était disponible pour respectivement 95.7%, 93.1%, 91.0% et 89.8% des patients aux visites M6, M12, M18 et M24.

Globalement, la fonction rénale était stable pendant toute la période de suivi.

La clairance de la créatinine était supérieure à 90 mL/min pour 100% des enfants (selon la formule de Schwartz) à toutes les visites de suivi.

Entre deux tiers et trois quarts des adultes de moins de 65 ans (75.0% à M6, 72.5% à M12, 70.2% à M18 et 66.7% à M24, selon la formule de Cockcroft-Gault) avaient une clairance de la créatinine > 90 ml/min.

Comme déjà observé à l'inclusion, la clairance de la créatinine, estimée à l'aide de la formule MDRD chez les adultes de plus de 65 ans, était chez moins de 20% > 90 mL/min (19.3% à M6, 19.7% à M12, 17.0% à M18, 17.8% à M24), près d'un tiers étant entre 60 et 90 mL/min (33.0% à M6, 39.4% à M12, 30.2% à M18, 33.3% à M24), et les autres avaient une valeur inférieure à 60 mL/min (47.7% à M6, 40.9% à M12, 52.8% à M18, 48.9% à M24).

Le suivi de la fonction hépatique a été réalisé à l'aide des dosages des ASAT et des ALAT. Au moins un dosage était disponible pour respectivement 88.5%, 89.8%, 87.0% et 86.0% aux visites M6, M12, M18 et M24.

Les résultats observés sur les dosages d'ASAT étaient normaux pour près de 60% des patients tout au long du suivi, les résultats d'ALAT étaient normaux pour près de 70% des patients.

## CONCLUSION

La représentativité des médecins ayant participé à cette étude est acceptable. En revanche, les données présentées ne permettent pas d'exclure complètement un biais de sélection des patients. En termes de conditions d'utilisation, les principaux résultats de cette étude montrent que les indications d'EXJADE® sont globalement respectées et qu'EXJADE® est le plus souvent utilisé à la posologie recommandée (20m/kg/jour). En revanche, cette étude montre que le suivi des patients, en particulier la réalisation des examens biologiques et paracliniques recommandés pourrait être améliorée. Pour l'observance, celle-ci n'a été mesurée que chez 80 patients avec données disponibles et toujours sous traitement à 2 ans de suivi (ce qui pourrait surestimer les résultats sur ce critère). Sur ces données parcellaires, il peut être noté que l'observance est moyenne ou faible chez plus d'un tiers des patients.

En pratique courante, un peu moins de la moitié des patients ont été classés en « succès » au cours de la deuxième année de suivi. Les résultats sont différents selon la pathologie sous-jacente et le taux de succès est meilleur chez les patients béta-thalassémiques (environ 80%) que chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques (37.5%) ou souffrant d'autres anémies (51.9%). Les données de qualité de vie présentent trop de données manquantes pour pouvoir être prises en compte.

Il n'est pas possible de mettre en regard les résultats® de l'étude post-inscription et de l'essai présenté lors de l'inscription car, notamment, le critère de succès était différent.

Sur les anomalies cardiaques liées à la surcharge, les données présentées, parcellaires, ne permettent pas de conclure.

La tolérance, en particulier rénale, est satisfaisante, en rapport avec les événements indésirables déjà connus. Mais ces résultats doivent être pris avec prudence, la protéinurie n'étant pas pratiquée aussi fréquemment que souhaitée.