

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
11 juillet 2018***défériprone***FERRIPROX 500 mg, comprimés pelliculés**

B/100 (CIP : 34009 365 762 8 5)

**FERRIPROX 1 000 mg, comprimés pelliculés**

B/50 (CIP : 34009 496 277 6 9)

**FERRIPROX 100 mg/ml, solution buvable**

Flacon de 500 ml (CIP : 34009 394 385 4 2)

Laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

Code ATC	<b>V03AC02 (Agents chélateurs du fer)</b>
Motif de l'examen	<b>Information du laboratoire sur une modification significative des données sur lesquelles a été fondée l'inscription selon l'article R.163-12 du Code de la sécurité sociale</b>
Indication concernée	<b>« FERRIPROX en monothérapie est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque le traitement chélateur en cours par déférasirox (EXJADE) est contre-indiqué ou inadapté. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	<p>25/08/1999 : AMM initiale (indication en monothérapie chez les patients pour lesquels la déféroxamine (DESFERAL) est contre-indiquée ou s'accompagne d'une toxicité sévère).</p> <p>26/05/2016 :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- extension d'indication en bithérapie en association avec un autre chélateur ;</li><li>- modification du libellé de l'indication en monothérapie lorsque le traitement chélateur par déférasirox (EXJADE) est contre-indiqué ou inadapté (indication faisant l'objet du présent avis).</li></ul>
Indications thérapeutiques remboursables actuellement	« FERRIPROX en monothérapie est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chez les patients présentant une thalassémie majeure <u>lorsque le traitement chélateur en cours par la déféroxamine (DESFERAL) est contre-indiqué ou inadapté.</u> »
Indication thérapeutique remboursable actuellement mais avec un SMR insuffisant	Sans objet.
Indications thérapeutiques non remboursables actuellement	<p>« FERRIPROX associé à un autre chélateur est indiqué chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.»</p> <p>Cette extension d'indication a été évaluée par la Commission le 4 avril 2018<sup>1</sup> qui a octroyé à FERRIPROX un service médical rendu (SMR) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- important en association à la déféroxamine (DESFERAL),</li><li>- insuffisant en association au déférasirox (EXJADE) pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</li></ul>
Conditions actuelles de prise en charge	<b>Collectivités</b>

## 02 CONTEXTE

L'article R.163-12 du Code de la Sécurité Sociale prévoit que : « *Lorsqu'une modification significative intervient dans les données sur lesquelles a été fondée l'inscription sur les listes ou l'une des listes prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L.5123-2 du code de la santé publique, notamment une extension des indications thérapeutiques, ou dans les données qui ont été prises en compte dans la fixation du prix du médicament, l'entreprise qui exploite le médicament est tenue d'en faire part au ministre chargé de la sécurité sociale et à la Haute Autorité de santé ; celui-ci en informe le ministre chargé de la santé et le comité économique des produits de santé. A cette occasion, les conditions d'inscription peuvent être modifiées à l'initiative des ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé ou à la demande de l'entreprise qui exploite le médicament, après avis de la commission mentionnée à l'article R. 163-15 [...]* ».

<sup>1</sup> Avis de la Commission du 4 avril 2018. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16067\\_FERRIPROX\\_PIC\\_EI\\_Avis3\\_CT16067.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16067_FERRIPROX_PIC_EI_Avis3_CT16067.pdf) [accédé le 15/06/2018]

A ce titre, les laboratoires SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM ont informé la Commission de la modification de l'AMM pour les spécialités FERRIPROX concernant l'indication initiale en monothérapie.

Pour rappel, l'indication de l'AMM initiale, obtenue en 1999, permettait l'utilisation de FERRIPROX en monothérapie, après contre-indication ou toxicité sévère à la déféroxamine (DESFERAL). Dans cette indication, FERRIPROX a obtenu un SMR important et une ASMR I par rapport à l'absence de traitement de recours<sup>2</sup>.

Depuis le 26 mai 2016, le libellé de l'indication initiale a été modifié et l'utilisation de FERRIPROX a été étendue : « FERRIPROX en monothérapie est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque le traitement chélateur en cours par déférasirox (EXJADE) est contre-indiqué ou inadapté. ».

Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription de FERRIPROX dans cette indication.

### **03** CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription des spécialités FERRIPROX dans cette indication et rappelle que de ce fait ces spécialités ne sont pas agréées aux collectivités dans l'indication : « FERRIPROX en monothérapie est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque le traitement chélateur en cours par déférasirox (EXJADE) est contre-indiqué ou inadapté. ».**

---

<sup>2</sup> Avis d'inscription FERRIPROX de la commission de la Transparence du 12 avril 2000.  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
Avis 1

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**4 avril 2018**

*Date d'examen par la Commission : 21 février 2018*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 7 mars 2018  
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 4 avril 2018.*

**défériprone****FERRIPROX 500 mg, comprimé pelliculé**

B/100 (CIP : 34009 365 762 8 5)

**FERRIPROX 1 000 mg, comprimé pelliculé**

B/50 (CIP : 34009 496 277 6 9)

**FERRIPROX 100 mg/ml, solution buvable**

Flacon de 500 ml (CIP : 34009 394 385 4 2)

Laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

Code ATC	<b>V03AC02 (Agents chélateurs du fer)</b>
Motifs de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Ferriprox associé à un autre chélateur est indiqué chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace (voir rubrique 4.2 du RCP). »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint***

SMR	<p>Dans la thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace, le service médical rendu de FERRIPROX est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>important</u> en association à DESFERAL (déféroxamine),</li> <li>- en association à EXJADE (déférasirox), <u>insuffisant</u> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale</li> </ul>
ASMR	<p><u>En association à la déféroxamine (DESFERAL) :</u> Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de supériorité de l'association FERRIPROX/déféroxamine par rapport à la déféroxamine en monothérapie sur l'augmentation du T2* myocardique, critère d'imagerie reflétant la surcharge en fer cardiaque (critère de jugement principal),</li> <li>- de l'absence de démonstration robuste d'un impact de l'association FERRIPROX/déféroxamine par rapport à la monothérapie par déféroxamine sur la survie des patients à long terme,</li> <li>- de l'existence d'un besoin médical très partiellement couvert,</li> </ul> <p>la Commission considère que <u>FERRIPROX en association à la déféroxamine</u> apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la déféroxamine en monothérapie dans la thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.</p> <p><u>En association au déférasirox (EXJADE) :</u> Sans objet</p>
ISP	FERRIPROX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>FERRIPROX en association à la déféroxamine (DESFERAL)</u> est un traitement de deuxième intention et plus, indiqué chez les patients pour lesquels une intensification de la chélation doit être envisagée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer (déféroxamine ou déférasirox) est inefficace ;</li> <li>- lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.</li> </ul> <p><u>FERRIPROX en association au déférasirox (EXJADE)</u> n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique d'intensification de la chélation chez les patients présentant une thalassémie majeure, compte-tenu du faible nombre de patients dans l'étude retenue décrivant FERRIPROX en association à EXJADE et de la contre-indication en association à d'autres chélateurs de fer mentionnée dans le RCP de EXJADE.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	25/08/1999 : AMM initiale (indication en monothérapie chez les patients pour lesquels la déféroxamine est contre-indiquée ou s'accompagne d'une toxicité sévère) 26/05/2016 : <ul style="list-style-type: none"><li>- extension d'indication en bithérapie en association avec un autre chélateur (indication faisant l'objet du présent avis) ;</li><li>- modification du libellé de l'indication en monothérapie lorsque le traitement chélateur par EXJADE est contre-indiqué ou inadapté (cette modification des conditions d'inscription fera l'objet d'un avis séparé).</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2017 V Divers V03 Tous autres médicaments V03A Tous autres médicaments V03AC Chélateurs du fer V03AC02 déféripone

## 02 CONTEXTE

Le présent examen concerne la demande d'inscription des spécialités FERRIPROX sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indication, en association à un autre chélateur du fer.

FERRIPROX est un chélateur de fer à base de déféripone qui s'administre par voie orale ; il est indiqué dans la surcharge en fer de la bêta-thalassémie majeure.

L'indication de l'AMM initiale, obtenue en 1999, permettait l'utilisation de FERRIPROX en monothérapie, après contre-indication ou toxicité sévère à la déféroxamine, DESFERAL. Dans cette indication, FERRIPROX a obtenu un SMR important et une ASMR I par rapport à l'absence de traitement de recours<sup>1</sup> ; il a été agréé aux collectivités.

En 2016, le libellé de l'indication initiale a été modifié et l'utilisation de FERRIPROX a été étendue à :

- la bithérapie en association à un autre chélateur du fer lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace;
- la monothérapie lorsque le traitement chélateur en cours par le déférasirox (EXJADE) est contre-indiqué ou inadapté. L'évaluation de cette modification d'AMM sera traitée dans un avis séparé.

<sup>1</sup> Avis d'inscription FERRIPROX de la commission de la Transparence du 12 avril 2000.

Pour rappel, deux autres chélateurs de fer sont actuellement autorisés dans la bêta-thalassémie majeure :

- la déféroxamine (DESFERAL), premier chélateur à avoir disposé d'une AMM en date du 18 septembre 1997 notamment dans les hémosidéroses secondaires. Il s'agit d'un traitement par voie injectable. Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription<sup>2</sup>, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de DESFERAL restait important dans l'ensemble des indications de l'AMM,
- le déférasirox (EXJADE), chélateur par voie orale qui a obtenu une AMM le 28 août 2006 à la fois en première intention dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (>7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) des patients de 6 ans et plus présentant une bêta-thalassémie majeure et en seconde intention lorsque le traitement par déféroxamine (DESFERAL) est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants :
  - o patients présentant d'autres anémies,
  - o patients âgés de 2 à 5 ans,
  - o 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).

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 7 mai 2014<sup>3</sup>, la Commission a considéré que le SMR de EXJADE restait important dans l'ensemble des indications de l'AMM et que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par EXJADE était mineure (ASMR IV) par rapport à DESFERAL dans son indication en première intention et modérée (ASMR III) dans son indication en seconde intention lorsque DESFERAL est contre-indiqué ou inadapté.

A noter qu'il existe actuellement une divergence entre la nouvelle indication de FERRIPROX en bithérapie et le RCP du déférasirox (EXJADE) qui contre-indique toute association de celui-ci avec un autre chélateur de fer, la tolérance de ces associations n'ayant pas été étudiée.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« FERRIPROX en monothérapie est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque le traitement chélateur en cours est contre-indiqué ou inadapté.

**FERRIPROX associé à un autre chélateur est indiqué chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace. »**

Note : l'évaluation de FERRIPROX en monothérapie lorsque le traitement chélateur en cours par le déférasirox (EXJADE) est contre-indiqué ou inadapté fera l'objet d'un avis séparé.

## 04 POSOLOGIE

---

« Le traitement par déféripone doit être initié et conduit uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints de thalassémie.

<sup>2</sup> Avis de renouvellement d'inscription DESFERAL de la commission de la Transparence du 6 avril 2016.

<sup>3</sup> Avis de renouvellement d'inscription EXJADE de la commission de la Transparence du 7 mai 2014.

### Posologie

La défériproune est généralement administrée à raison de 25 mg/kg de poids corporel, par voie orale, trois fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 75 mg/kg de poids corporel. La posologie par kilogramme de poids corporel doit être calculée au demi-comprimé le plus proche (ou aux 2,5 ml les plus proches pour la solution buvable). Voir les posologies recommandées en fonction du poids corporel par incréments de 10 kg dans les tableaux suivants.

Pour obtenir une dose d'environ 75 mg/kg/jour, utiliser le nombre de comprimés suggéré dans les tableaux suivants en fonction du poids corporel du patient. Des exemples de poids corporels par incréments de 10 kg sont présentés.

Tableau posologique pour le FERRIPROX en comprimés pelliculés de 500 mg

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne totale (mg)	Dosage (mg, trois fois/jour)	Nombre de comprimés (trois fois/jour)
20	1500	500	1,0
30	2250	750	1,5
40	3000	1000	2,0
50	3750	1250	2,5
60	4500	1500	3,0
70	5250	1750	3,5
80	6000	2000	4,0
90	6750	2250	4,5

Tableau posologique pour le FERRIPROX en comprimés pelliculés de 1000 mg

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne totale (mg)	Nombre de comprimés 1 000 mg*		
		Matin	Midi	Soir
20	1500	0,5	0,5	0,5
30	2250	1,0	0,5	1,0
40	3000	1,0	1,0	1,0
50	3750	1,5	1,0	1,5
60	4500	1,5	1,5	1,5
70	5250	2,0	1,5	2,0
80	6000	2,0	2,0	2,0
90	6750	2,5	2,0	2,5

\* nombre de comprimés arrondi au plus près à un demi-comprimé

Tableau posologique pour le FERRIPROX 100 mg/ml en solution buvable

Pour obtenir une dose d'environ 75 mg/kg/jour, utiliser le volume de solution buvable suggéré dans le tableau suivant en fonction du poids corporel du patient. Des exemples de poids corporels par incréments de 10 kg sont présentés

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne totale (mg)	Dosage (mg, trois fois/jour)	ml de solution buvable (trois fois/jour)
20	1500	500	5,0
30	2250	750	7,5
40	3000	1000	10,0
50	3750	1250	12,5
60	4500	1500	15,0
70	5250	1750	17,5
80	6000	2000	20,0
90	6750	2250	22,5

Une dose quotidienne totale supérieure à 100 mg/kg de poids corporel est déconseillée en raison du risque potentiellement accru d'effets indésirables (voir les rubriques 4.4, 4.8 et 4.9 du RCP).

### Ajustement posologique

L'action de FERRIPROX pour réduire la quantité de fer dans l'organisme est directement influencée par la dose et le degré de la surcharge ferrique. Après avoir commencé le traitement par FERRIPROX, il est recommandé de surveiller les concentrations de ferritine sérique, ou les

autres indicateurs de la charge corporelle en fer tous les deux à trois mois, afin d'évaluer l'efficacité à long terme du traitement de chélation. Les ajustements de dose doivent être adaptés en fonction de la réponse individuelle de chaque patient et des objectifs thérapeutiques (maintien ou réduction de la charge corporelle en fer).

L'interruption du traitement par défériprone doit être envisagée si la ferritine sérique descend au-dessous de 500 µg/l.

#### ***Ajustements de la dose lors de l'utilisation avec d'autres chélateurs du fer***

**Chez les patients pour qui la monothérapie est inadaptée, FERRIPROX peut être utilisé avec de la déféroxamine à la dose standard (75 mg/kg/jour) sans dépasser 100 mg/kg/jour.**

**Dans le cas d'insuffisance cardiaque liée au fer, FERRIPROX à 75-100 mg/kg/jour doit être ajouté au traitement à la déféroxamine. Il convient de consulter le résumé des caractéristiques du produit de la déféroxamine.**

**Il n'est pas conseillé d'utiliser de manière concomitante plusieurs chélateurs du fer chez les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 500 µg/l en raison du risque d'une élimination excessive de fer.**

#### *Patients pédiatriques*

Les données disponibles sont limitées quant à l'utilisation de la défériprone chez les enfants âgés de 6 à 10 ans, et aucune donnée ne se rapporte à l'administration de la défériprone chez les enfants âgés de moins de 6 ans. »

**Note : la rubrique posologie du RCP ne mentionne pas l'association du FERRIPROX (défériprone) avec EXJADE (déférasirox). En notant que d'après son RCP, EXJADE est contre-indiqué en association à un autre chélateur de fer en l'absence d'évaluation de leur tolérance (cf. rubrique 4.3 du RCP d'EXAJDE).**

## **05** BESOIN MEDICAL<sup>45</sup>

---

Les thalassémies sont des maladies héréditaires caractérisées par une diminution de la production de l'hémoglobine (Hb) normale du fait d'un défaut de synthèse de la chaîne d'alpha-globine (alpha-thalassémies) ou des chaînes de bêta-globine (bêta-thalassémies).

Trois principaux types de bêta-thalassémies (BT) sont décrits (BT-mineure, intermédiaire et majeure), de même pour les alpha-thalassémies (thalassémie alpha plus et trait thalassémique alpha, hémoglobinose H et hydrops fetalis de Bart).

La BT-majeure, ou anémie de Cooley, est la forme homozygote qui associe une splénomégalie à une anémie hypochrome microcytaire résultant d'une dysérythropoïèse et d'une hémolyse. Ce type d'anémie sévère se révèle le plus souvent au cours de la petite enfance, entre les 6<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> mois de vie, et nécessite un régime transfusionnel au long cours. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est la seule thérapeutique curatrice actuelle.

Les transfusions de concentrés d'hématies entraînent à long terme une surcharge en fer qui met en jeu le pronostic vital du fait de l'atteinte cardiaque, et cause une morbidité significative due aux dépôts de fer hépatiques et glandulaires. Les complications cardiaques (insuffisance cardiaque congestive, troubles du rythme ou mort subite) constituent actuellement la première cause de mortalité chez les patients atteints de thalassémie majeure (environ 70% des décès<sup>6</sup>).

<sup>4</sup> Orphanet : Bêta-thalassémie. Disponible sur : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=848](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=848) [accédé le 03/05/2017]

<sup>5</sup> Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Guide ALD HAS juin 2008.

<sup>6</sup> Pennell D.J, Udelson J.E, Arai A.E. et al. Cardiovascular Function and Treatment in  $\beta$ -Thalassemia Major A Consensus Statement From the American Heart Association. Circulation 2013;128:281-308

La prise en charge de ces surcharges en fer repose sur la prescription systématique de chélateurs du fer, à vie<sup>7</sup>. Trois chélateurs du fer sont disponibles à ce jour. Ils diffèrent de par leur voie d'administration, leur demi-vie, leur action préférentielle sur la surcharge ferrique de certains organes et leur toxicité<sup>5</sup>. Les dernières recommandations françaises sont celles issues du Protocole national de diagnostic et de soins de la Haute Autorité de Santé datant de 2008. La déféroxamine (DESFERAL) est le chélateur le mieux évalué et pour lequel on dispose du plus de recul, de par son AMM ancienne (1997) et son administration depuis 40 ans aux patients atteints de thalassémie majeure, ce qui a permis d'améliorer l'espérance de vie des patients et de réduire la morbidité cardiaque, hépatique et endocrinienne due à la surcharge en fer transfusionnelle<sup>5</sup>. La déféroxamine (DESFERAL) est administrée par voie parentérale soit par :

- voie sous-cutanée lente, au moyen d'une pompe à perfusion miniaturisée portable, pendant une période de 8 à 12 heures, voire 24 heures, 5 à 7 fois par semaine.
- perfusion intraveineuse lors d'une transfusion sanguine,
- perfusion intraveineuse continue : des systèmes implantables peuvent être utilisés pour un traitement chélateur intensif.

La contrainte thérapeutique liée aux perfusions sous-cutanées répétées et les effets secondaires locaux conduisent fréquemment à un défaut d'observance<sup>5</sup>.

Le déférasirox (EXJADE), d'administration orale, dispose également depuis 2006 d'une AMM en première intention chez les patients thalassémiques âgés de plus de 6 ans recevant des transfusions fréquentes ( $\geq 7$  ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) et présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle.

En cas de contre-indication ou d'inadéquation de la déféroxamine (DESFERAL) injectable administrée en première intention, deux alternatives per os sont ainsi disponibles :

- la déféripone (FERRIPROX), indiquée chez les patients atteints de thalassémie majeure<sup>8</sup>,
- le déférasirox (EXJADE), indiqué chez les patients âgés de 2 à 5 ans recevant des transfusions sanguines fréquentes ( $\geq 7$  ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) et les patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus recevant des transfusions sanguines peu fréquentes ( $< 7$  ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).

Les recommandations internationales (Thalassaemia International Federation, 2014)<sup>7</sup> décrivent la prise en charge d'une surcharge en fer persistante sous monothérapie (pour cause de retard de l'effet du traitement chélateur, de dosage inadéquat, de mauvaise observance ou de réponse insuffisante), avec plusieurs options thérapeutiques pouvant être envisagées :

- augmentation de la dose du chélateur,
- augmentation de la fréquence d'administration du chélateur en visant à améliorer l'observance,
- changement de chélateur,
- combinaison de deux chélateurs. L'administration en combinaison séquentielle<sup>9</sup> est la plus utilisée tandis que l'administration simultanée<sup>10</sup> n'est utilisée que très rarement. L'AMM de FERRIPROX vient encadrer cet usage sans précision sur le schéma thérapeutique à privilégier.

Le PNDS 2008 cite notamment l'association déféripone et déféroxamine (FERRIPROX/DESFERAL) en vue d'une intensification du traitement chélateur, avec un effet

---

<sup>7</sup> Cappellini MD et al. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT), 3<sup>rd</sup> edition. Thalassaemia International Federation, 2014.

<sup>8</sup> Le RCP de FERRIPROX précise que les données disponibles sont limitées quant à l'utilisation de la déféripone chez les enfants âgés de 6 à 10 ans, et qu'aucune donnée ne se rapporte à l'administration de la déféripone chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

<sup>9</sup> L'administration séquentielle correspond à l'administration de deux traitements l'un après l'autre au cours de la même journée (exemple : deferoxamine en sous-cutanée la nuit et déféripone per os la journée). L'administration peut également être réalisée de façon alternative au cours d'une même semaine (exemple : un traitement quotidien et un traitement bi- ou tri-hebdomadaire)

<sup>10</sup> L'administration simultanée correspond à l'administration des deux traitements en même temps

supérieur à la monothérapie par déféroxamine sur l'excrétion urinaire du fer, l'évolution des ferritinémies et l'amélioration des paramètres cardiaques (fer myocardique et fraction d'éjection systolique [FES]). En l'absence de symptomatologie cardiaque ou d'altération de la FES, l'intensification de la chélation, en particulier l'association déféripone et déféroxamine, est proposée en cas de surcharge en fer myocardique majeure détectée par l'IRM (grade C). Par ailleurs, les recommandations de l'American Heart Association de 2013<sup>6</sup> citent également l'association FERRIPROX/DEFERAL chez les patients présentant une surcharge cardiaque en fer modérée à sévère ou en cas de dysfonction cardiaque.

A ce jour, les trois alternatives médicamenteuses disponibles sont prises en charge uniquement en monothérapie. Selon les données actualisées non publiées du registre national des patients thalassémiques et selon avis d'expert, environ un tiers des patients actuellement sous monothérapie sont susceptibles de développer une surcharge en fer menaçant leur pronostic vital et vont nécessiter un traitement par bithérapie. Le besoin médical est très partiellement couvert et il persiste un besoin à disposer d'alternatives efficaces lorsque la monothérapie est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

A ce jour, seul FERRIPROX dispose d'une AMM en ajout d'un autre chélateur de fer, lorsque celui-ci s'avère inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.

Il est à noter qu'en cas de surcharge en fer continue sous monothérapie, les recommandations internationales (Thalassaemia International Federation, 2014<sup>7</sup>) citent la stratégie thérapeutique rotationnelle des chélateurs ou l'usage des associations de deux chélateurs.

Pour la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement), les recommandations actuelles (PNDS 2008<sup>5</sup> et Thalassaemia International Federation 2014<sup>7</sup>) mentionnent notamment la déféroxamine en administration continue et l'association déféripnone et déféroxamine (FERRIPROX/DESFERAL) en vue d'intensifier. Les recommandations de l'American Heart Association de 2013<sup>6</sup> citent également l'association FERRIPROX/DESFERAL chez les patients présentant une surcharge cardiaque en fer modérée à sévère ou en cas de dysfonction cardiaque.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
DESFERAL (déféroxamine) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Hémosidérose secondaire	06/04/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
EXJADE (déférasirox) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	<p>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.</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 (&lt;7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).</li> </ul>	07/05/2014 (RI)	Important	<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 (<u>ASMR IV</u>) 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 (<u>ASMR III</u>) 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>	Oui
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique Avis 3					10/40	

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
		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.	22/01/2014 (EI)	Important	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, compte tenu : - des modalités de démonstration de l'efficacité d'EXJADE dans l'étude pivot dont les résultats doivent être interprétés avec prudence, - de l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients ne pouvant prendre de la déféroxamine, - des incertitudes sur la tolérance rénale à long terme, qui peuvent s'avérer particulièrement préoccupantes en pédiatrie, - 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 balance martiale satisfaisante, - de la difficulté de cerner la population pour laquelle un traitement par déféroxamine est inadapté et donc du risque de mésusage associé, la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu par EXJADE est mineure (ASMR IV).	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique, RI : renouvellement d'inscription, EI : extension d'indication

## 06.2 Compareurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

**Les compareurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents selon la situation clinique considérée.**

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b>	12 avril 2000 (Inscription)
<b>Indication</b>	Traitement de la surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure et pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou s'accompagne d'une toxicité sévère.
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	FERRIPROX 500 mg, comprimé pelliculé, apporte une amélioration du service médical rendu majeure (niveau I) par rapport à l'absence de traitement de recours lorsque la déféroxamine est contre-indiquée ou s'accompagne d'une toxicité sévère chez les patients présentant une thalassémie majeure.

## 08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

### 08.1 AMM à l'étranger

A ce jour, FERRIPROX a l'AMM dans l'indication en association seulement en UE.

Pays	AMM	
	OUI (date)	Indications et condition(s) particulières
USA	Oui (14/10/2011)	« <i>Treatment of patients with transfusional iron overload due to thalassemia syndromes when current chelation therapy is inadequate.</i> »
Canada	Oui (17/02/2015)	

### 08.2 Prise en charge à l'étranger

Pays*	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début)/Non/ Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Oui	Indication de l'AMM
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		
Suède		
Suisse		
Autriche		

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la demande d'extension d'indication de FERRIPROX en association lorsqu'un chélateur du fer est inefficace ou que la surcharge en fer menaçant le pronostic vital justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace, aucune étude clinique randomisée conduite par le titulaire d'AMM n'a été déposée.

Le laboratoire a fourni des données d'efficacité et de tolérance issues d'une revue de la littérature dont :

- 3 études relatives à l'association déféripone/déféroxamine (FERRIPROX/DESFERAL),
- 5 études relatives à l'association déféripone/déférasirox (FERRIPROX/EXJADE).

### 09.1 Efficacité en association à déféripone/déféroxamine (FERRIPROX/DESFERAL)

Les données d'efficacité de l'association déféripone/déféroxamine reposent principalement sur 3 études cliniques issues de la revue de la littérature :

- une étude comparative randomisée en double-aveugle ayant évalué pendant 12 mois l'efficacité et la tolérance de l'association déféripone-déféroxamine (FERRIPROX/DESFERAL) versus déféroxamine (DESFERAL) en monothérapie chez 65 patients adultes précédemment traités par déféroxamine (DESEFERAL) seule présentant une surcharge cardiaque en fer légère à modérée<sup>11</sup>
- une étude non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association déféripone-déféroxamine dans une sous-population ayant été présélectionnée pour l'étude précédente mais non incluse car ayant présenté une surcharge en fer cardiaque sévère et une dysfonction du myocarde<sup>12</sup> (n=15 patients)
- une étude observationnelle à long terme (durée de suivi de 5 à 7 ans) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association déféripone-déféroxamine (FERRIPROX/DESFERAL) chez 52 patients préalablement traités par déféroxamine (DESFERAL) en monothérapie<sup>13</sup>.

Le laboratoire a également fourni des données issues des 36 autres études issues de la revue de la littérature qui seront présentées par la suite. Ces études ne sont pas détaillées car il s'agissait principalement d'études ayant inclus un faible nombre de patients (n<30), ayant évalué une administration de FERRIPROX à une posologie d'administration différente de celle de l'AMM, observationnelles, non comparatives et rétrospectives.

#### 9.1.1 Etude Tanner et al. 2007 : comparaison déféripone-déféroxamine (FERRIPROX/DESFERAL) versus déféroxamine (DESFERAL) en monothérapie<sup>11</sup>

Il s'agit d'une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée, réalisée dans 12 centres en Italie dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association déféripone/déféroxamine par rapport à la déféroxamine en monothérapie, chez 65 patients adultes présentant une thalassémie majeure précédemment traités par déféroxamine seule et présentant une surcharge cardiaque en fer légère à modérée.

<sup>11</sup> Tanner MA, Galanello R, Dessi C et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial of the Effect of Combined Therapy With Deferoxamine and Deferiprone on Myocardial Iron in Thalassemia Major Using Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation* 2007; 115:1876-84.

<sup>12</sup> Tanner MA, Galanello R, Dessi C et al. Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Magnetic Resonance*. 2008 ;10:12.

<sup>13</sup> Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C et al. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol* 2009;148:466-75

Référence	Tanner MA, Galanello R, Dessi C et al. <sup>11</sup>
Dates et lieux	Les dates de l'étude n'ont pas été précisées. L'analyse était réalisée à 12 mois. Les patients étaient issus de 12 centres exclusivement en Italie
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patients âgés de 18 ans et plus,</li> <li>- présentant un diagnostic de thalassémie majeure,</li> <li>- sous traitement d'entretien par déféroxamine par voie sous-cutanée (SC) en monothérapie,</li> <li>- avec une hémoglobine transfusionnelle &gt; 9 g/dL,</li> <li>- et une surcharge en fer cardiaque légère à modérée (T2* myocardique de 8 à 20 ms)<sup>14</sup>.</li> </ul>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédent de traitement par défériprone pendant une durée totale &gt; 6 mois au cours des 5 années précédentes,</li> <li>- antécédent de réaction à la défériprone,</li> <li>- neutropénie (&lt;1,5.10<sup>9</sup>/L) ou thrombocytopenie (&lt;50.10<sup>9</sup>/L) lors du screening,</li> <li>- enzymes hépatiques &gt; 3 fois la limite supérieure de la normale,</li> <li>- toute affection ou condition rendant impossible ou inenvisageable la réalisation d'une IRM cardiaque (incluant la présence d'un pacemaker).</li> </ul>
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<p>Avant inclusion dans l'étude, les patients étaient traités par déféroxamine (DEFERAL) en injection SC à la dose de 40 à 50 mg/kg de poids corporel autant de nuits par semaine que le patient puisse tolérer (idéalement un minimum de 5 nuits/semaine).</p> <p>Les patients ont été recrutés dans 12 centres italiens où leur prise en charge hématologique était locale, mais ont en revanche réalisé les visites régulières d'évaluation avec scanner IRM cardiaque dans un seul centre italien. Un seul scanner IRM cardiaque, mobile, spécifique à la cardiologie et provenant du Royaume-Uni a permis l'évaluation de l'ensemble des patients.</p> <p>A la suite de l'évaluation de la surcharge myocardique en fer par IRM cardiaque, <u>seuls les patients présentant un T2 myocardique entre 8 et 20 ms (correspondant à une surcharge cardiaque en fer légère à modérée) ont été sélectionnés.</u></p> <p>Les patients ont été inclus et randomisés selon un ratio 1 :1 et traités en ajout de la déféroxamine par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- défériprone à la dose de 75mg/kg/j par voie orale, tous les jours de la semaines,</li> <li>- ou placebo par voie orale.</li> </ul>
Critère de jugement principal	<b>Variation du T2* myocardique<sup>15</sup> à 12 mois de traitement par rapport à l'inclusion.</b>
Principaux critères secondaires de jugement	<p>Variation à 12 mois par rapport à l'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du T2* hépatique<sup>15</sup>,</li> <li>- de la ferritine sérique,</li> <li>- de la fraction d'éjection du ventricule gauche,</li> <li>- de la réactivité artérielle brachiale dépendante de l'endothélium<sup>16</sup></li> <li>- de la tolérance.</li> </ul>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Au total, 65 patients devaient être randomisés afin de détecter une variation sur le critère principal avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un seuil de significativité de 0,05 et un écart-type de 0,75,</li> <li>- une puissance de 80%,</li> <li>- un taux de sortie d'étude de 15%.</li> </ul>

<sup>14</sup> Les patients ayant une surcharge en fer cardiaque sévère (T2\* myocardique <8 ms) étaient exclus du fait qu'il n'était pas éthique de les traiter par placebo. Ils ont en revanche été traités selon le traitement chélateur le plus adapté à la discrétion du praticien.

<sup>15</sup> Le T2\* (myocardique ou hépatique) est un paramètre mesuré à par imagerie par résonance magnétique (IRM), exprimé en millisecondes qui traduit les inhomogénéités du champ magnétique et permet de détecter un accroissement pathologique des dépôts de fer dans les tissus. Le T2\* est d'autant plus court que la teneur en fer du tissu est élevé.

<sup>16</sup> La dysfonction endothéliale est impliquée de façon précoce dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires. La mesure de la réactivité artérielle brachiale dépendant de l'endothélium repose sur l'évaluation de l'augmentation, « endothélium-dépendante », du diamètre de l'artère brachiale en réponse à l'augmentation du débit régional en amont (ie. par occlusion temporaire de l'avant-bras en amont de l'artère brachiale). Le diamètre artériel brachial est alors mesuré par examen échographique. La méthode couplée au Doppler, permet la mesure en continu du diamètre et du débit pour la quantification du stimulus hyperémique.

<b>Analyse statistique</b>	<p>La comparaison entre les groupes de la variation du T2* myocardique à 12 mois par rapport à l'inclusion a été réalisée en utilisant un modèle à effets mixtes considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les paramètres à l'inclusion et le groupe de traitement comme des effets fixes,</li> <li>- les patients comme des effets aléatoires.</li> </ul> <p>Pour les variables continues, l'analyse de tendance au cours du temps a été réalisée en utilisant un modèle mixte considérant le temps comme un effet fixe.</p> <p>Aucune hiérarchisation des critères secondaires n'a été réalisée.</p>
----------------------------	---

## **Résultats**

### **Effectifs**

Au total, 65 patients ont été inclus et randomisés dans les deux groupes de traitement parmi lesquels 32 dans le groupe déféroxamine-défériprone (DESFERAL/FERRIPROX) et 33 dans le groupe déféroxamine (DESFERAL) seule. Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 10,7% (n=7 patients) et les principales causes d'arrêt de l'étude ont été : les événements indésirables (3 patients dans le groupe déféroxamine-défériprone et 1 patient dans le groupe déféroxamine seule) et le retrait de consentement du patient (respectivement 1 et 2 patients).

### **Caractéristiques des patients**

L'âge moyen des patients était de 28 ans dans les deux groupes et 58% des patients étaient des femmes.

A l'inclusion, l'ensemble des patients des deux groupes recevaient un traitement d'entretien par déféroxamine à la dose moyenne de de 40,5 mg/kg pendant 5 jours/semaine et aucun n'était traité par défériprone.

Les T2\* myocardique et hépatique à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes et étaient respectivement de :

- 11,7 ms et 4,9 ms dans le groupe déféroxamine-défériprone,
- 12,4 ms et 4,2 ms dans le groupe déféroxamine seule.

Les patients des deux groupes présentaient une FEVG normale, de l'ordre de 65%. La publication ne précise pas si parmi eux certains présentaient une fonction ventriculaire altérée.

La ferritine sérique à l'inclusion était plus élevée dans le groupe inclus pour recevoir l'association de chélateurs : 1574 µg/L *versus* 1379 µg/L dans le groupe monothérapie.

### **Exposition des patients**

Au cours de l'étude, les doses prescrites de déféroxamine ont été de 43,4 mg/kg/j pendant 5 jours/semaine dans le groupe en monothérapie et de 34,9 mg/kg/j pendant 5 jours/semaine dans le groupe en association. La dose prescrite de défériprone a été de 75 mg/kg/j dans les deux groupes de traitement.

### **Résultats sur le critère de jugement principal :**

A 12 mois, la différence de variation du T2\* myocardique entre les groupes a été significative (10%), en faveur de la bithérapie, avec :

- dans le groupe défériprone/déféroxamine : une différence absolue de 6 ms par rapport à l'inclusion et une différence relative de +51% (ratio des moyennes géométriques = 1,50 ; CV 13% ; p<0,001);
- dans le groupe déféroxamine en monothérapie : une différence absolue de 3,3 ms et une différence relative de +27% (ratio des moyennes géométriques = 1,24 ; CV 16% ; p=0,001).

La publication ne précise pas la proportion de patients ayant atteint un T2\* myocardique ≥ 20 ms (correspondant à l'absence de surcharge cardiaque)<sup>17</sup> au terme des 12 mois de traitement.

<sup>17</sup> United Kingdom – Thalassaemia society. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. 3rd Edition, 2016

### Résultats sur les principaux critères de jugement secondaires :

- la valeur du T2\* hépatique dans le groupe déféprone/déféroxamine a été de 4,9 ms à l'inclusion et de 10,7 ms à 12 mois soit une différence absolue de 5,8 ms et relative de +118%. La valeur du T2\* hépatique dans le groupe déféroxamine en monothérapie a été de 4,2 ms à l'inclusion et 5,0 ms à 12 mois soit une différence absolue de 0,8 ms et relative de +19%.
- la ferritine sérique dans le groupe déféprone/déféroxamine a été de 1574 µg/L à l'inclusion et de 598 µg/L à 12 mois soit une différence absolue de 976 µg/L. La ferritine sérique dans le groupe déféroxamine en monothérapie a été de 1379 µg/L à l'inclusion et de 1146 µg/L à 12 mois soit une différence absolue de 233 µg/L,
- la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) dans le groupe déféprone/déféroxamine a été de 65,8 % à l'inclusion et de 68,4% à 12 mois soit une différence absolue de 2,6%. La FEVG dans le groupe déféroxamine en monothérapie a été de 64,7% à l'inclusion et de 65,3% soit une différence absolue de 0,6%.
- en termes de réactivité de l'artère brachiale « endothélium-dépendante », la dilatation liée au flux dans le groupe déféprone/déféroxamine a été de 10% à l'inclusion et de 18% à 12 mois soit une différence absolue de 8%. La dilatation liée au flux dans le groupe déféroxamine en monothérapie a été de 10,0% à l'inclusion et de 13,3% soit une différence absolue de 3,3%.

**Tableau 1. Résultats sur les critères de jugement d'efficacité**

	Groupe déféroxamine- déféprone (n=32)	Groupe déféroxamine (n=33)
<b>Critère de jugement principal</b>		
<b>Valeur du T2* myocardique (ms)</b>		
- A l'inclusion	11,7	12,4
- A 12 mois	17,7	15,7
Ratio des moyennes géométriques (CV %)	1,50 (13%)	1,24 (16%)
p <sup>a</sup>	p<0,001	p=0,001
Différence de variation entre les deux groupes en % [IC <sub>95%</sub> ] <sup>b</sup>	<b>10% [2% ; 19%]</b>	
p	<b>p=0,02</b>	
<b>Critères de jugement secondaires</b>		
<b>Valeur du T2* hépatique (ms)</b>		
- A l'inclusion	4,9	4,2
- A 12 mois	10,7	5,0
Ratio des moyennes géométriques (CV %)	2,07 (37%)	1,20 (50%)
p <sup>a</sup>	p < 0,001	p =0,01
Différence de variation entre les deux groupes en % [IC <sub>95%</sub> ] <sup>b</sup>	39% [20% ; 61%]	
p	p<0,001	
<b>Ferritine sérique (µg/L)</b>		
- A l'inclusion	1574	1379
- A 12 mois	598	1146
CV %	14%	11%
p <sup>a</sup>	p<0,001	p=0,01
Différence de variation entre les deux groupes en % [IC <sub>95%</sub> ] <sup>b</sup>	-40% [-48% ; -28%]	
p	p<0,001	
<b>Fraction d'éjection ventriculaire gauche (% , ± ET)</b>		
- A l'inclusion	65,8 (±6,2%)	64,7 (±6,5%)
- A 12 mois	68,4 (±4,7%)	65,3 (±6,0%)
Différence de variation entre les deux groupes [IC <sub>95%</sub> ]	1,17% [0% ; 2,35%]	
p	p=0,05	
<b>Réactivité artérielle brachiale dépendante de l'endothélium : dilatation liée au flux (% , ± ET)</b>		
- A l'inclusion	10,0 (±7,7%)	10,0 (±9,5%)

- A 12 mois	18,8 ( $\pm$ 9,3%)	13,3 ( $\pm$ 9,8%)
Différence de variation entre les deux groupes [IC <sub>95%</sub> ]	5,9% [0,99% ; 10,8%]	
p	p=0,02	

CV : coefficient de variation, IC<sub>95%</sub> : intervalle de confiance à 95%, ms : milli-secondes

<sup>a</sup> : test de t non apparié

<sup>b</sup> Comparaison entre les deux groupes par modèle à effets mixtes

### 9.1.2 Etude Tanner et al 2008 : efficacité de la déféripone-déféroxamine (FERRIPROX/DESFERAL) chez les patients présentant une surcharge en fer cardiaque sévère et une dysfonction du myocarde<sup>12</sup>

Une seconde étude non comparative a été réalisée afin d'évaluer prospectivement l'efficacité et la tolérance de l'association déféripone-déféroxamine dans le sous-groupe de patients atteints de thalassémie majeure présélectionnés pour l'étude précédente (Tanner 2007) mais non randomisés car atteints de sidérose myocardique sévère (T2\* myocardique <8 ms).

Les critères de jugement principaux et secondaires n'ont pas été précisés. Une analyse de la variance par méthode ANOVA a été réalisée pour comparer les variables continues entre l'inclusion et la fin de l'étude. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été précisé dans l'étude.

#### Effectifs

Au total, 15 patients atteints d'une surcharge en fer cardiaque sévère (T2\* myocardique <8 ms) ont été inclus et traités par déféripone-déféroxamine pendant 12 mois. Aucun patient n'a arrêté le traitement au cours de l'étude.

#### Caractéristiques des patients

L'âge moyen à l'inclusion dans l'étude était de 28,9 ans et 60% des patients étaient des femmes. Parmi les 15 patients, 9 (60%) présentaient des antécédents d'insuffisance cardiaque et 9 (60%) étaient sous traitement pour une maladie cardiaque (incluant des inhibiteurs d'enzyme de conversion  $\pm$  des diurétiques), dont 2 en insuffisance cardiaque congestive décompensée à la sélection. A l'inclusion, un des patients avec une insuffisance cardiaque symptomatique présentait un flutter atrial. La dose moyenne du traitement d'entretien par déféroxamine à l'inclusion était de 40,3 mg/kg/j pendant 5 jours/semaine et aucun patient n'était traité par déféripone.

#### Exposition des patients

Tous les patients ont reçu l'association déféripone-déféroxamine (FERRIPROX/DESFERAL) pendant une durée moyenne de 11,7 ( $\pm$ 1,6) mois :

- la dose initiale prescrite de déféripone était de 73,9 ( $\pm$ 4,0) mg/kg/jour pendant les 7 jours de la semaine puis à 12 mois, elle était réduite à 65,7 ( $\pm$ 10,7) mg/kg/jour (p = 0,01).
- la dose initiale prescrite de déféroxamine était de 38,0 ( $\pm$ 10,2) mg/kg pour 5,3 jour/semaine puis à 12 mois, elle était réduite à 20,3 ( $\pm$ 10,9) mg/kg pour 4,5 jour/semaine (p <0,001).

#### Principaux résultats

- la valeur du T2\* myocardique a été de 5,7 ( $\pm$ 0,98) ms à l'inclusion et 7,9 ( $\pm$ 2,47) ms à 12 mois soit une différence absolue de 2,2 ms
- la valeur du T2\* hépatique a été de 3,7 ( $\pm$ 2,9) ms à l'inclusion et 10,8 ( $\pm$ 7,3) ms à 12 mois soit une différence absolue de 7,1 ms
- la fraction d'éjection ventriculaire a été de 51,2 ( $\pm$ 10,9) % à l'inclusion et 65,6 ( $\pm$ 6,7) % à 12 mois soit une différence absolue de 14,4%
- la concentration en ferritine sérique a été de 2057  $\mu$ g/L à l'inclusion et de 666  $\mu$ g/L à 12 mois soit une différence absolue de 1391  $\mu$ g/L.

### 9.1.3 Etude observationnelle à long terme évaluant l'association déféripone-déféroxamine (FERRIPROX/DEFERAL) chez des patients préalablement traités par déféroxamine (DEFERAL) en monothérapie <sup>18</sup>

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, monocentrique (1 centre en Grèce) ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'une chélation intensive par l'association déféripone-déféroxamine chez 52 patients âgés de 10 à 49 ans, atteints de thalassémie majeure et initialement traités par déféroxamine seule. La durée de suivi a été de 5 à 7 ans sans précision de la durée médiane de suivi.

Les dates et la durée de l'étude ne sont pas précisées, tout comme le mode de sélection des patients et les critères d'inclusion.

#### Exposition au traitement

Les traitements reçus au cours de l'étude sont peu documentés. La publication précise que :

- jusqu'au début des années 2000, tous les patients recevaient une monothérapie par déféroxamine (environ 40 mg/kg/j) par voie sous-cutanée en perfusion de plus de 8-12 h au moins 5 jours par semaine.
- après 2000, les patients présentant une surcharge continue en fer ont été traités par une association de déféroxamine (20-60 mg/kg/j) en sous-cutanée et de déféripone (75-100 mg/kg/j en trois prises). Les raisons précises de prescription du traitement combiné ne sont pas détaillées.
- fin 2002, tous les patients de cette étude ont reçu ce traitement combiné. La chélation combinée a été maintenue jusqu'à la normalisation des taux de ferritine et l'élimination du fer cardiaque ou hépatique. Dès normalisation du fer total corporel, la fréquence et la dose de la déféroxamine ont été réduites afin d'éviter toute toxicité potentielle. En général, la dose de déféripone a été maintenue ou réduite à 75 mg/kg/j.

Les doses de chélateur et la fréquence de perfusion de la déféroxamine étaient ajustées au moins tous les 6 à 12 mois. Chez les patients de moins de 20 ans, la dose de déféroxamine était limitée à 40 mg/kg.

Le critère de jugement principal évalué a été l'inversion de la surcharge totale corporelle en fer.

#### Caractéristiques des patients

L'âge moyen des 52 patients inclus dans l'étude était de 25 ( $\pm 8,9$ ) ans (min-max : 10-49) et 52% des patients étaient des femmes. Deux patients ont arrêté le traitement au cours de l'étude pour des raisons d'épisodes répétés de neutropénie.

A l'inclusion, 98% des patients avaient une surcharge hépatique en fer (concentration hépatique en fer  $\geq 1,5$  mg/g de foie sec) dont 64% avaient une surcharge hépatique en fer sévère (concentration hépatique en fer  $> 12$  mg/g de foie sec).

La durée de suivi a été de 5 à 7 ans sans précision de la durée médiane de suivi.

#### Principaux résultats rapportés:

- la concentration en ferritine sérique a été de 3421  $\pm$  882  $\mu$ g/L à l'inclusion et de 87 $\pm$ 25 à la fin de l'étude, soit une différence relative de 3334  $\mu$ g/L. Après 1 an et 2 ans de traitement combiné, respectivement 53% et 85% des patients avaient des niveaux de ferritine  $< 1000$   $\mu$ g/l. À 5 ans, 90% des patients avaient des valeurs de ferritine sérique dans les limites normales<sup>19</sup>
- la valeur du T2\* myocardique a été de 13,8 ( $\pm 9,8$ ) ms à l'inclusion et de 35,5 ( $\pm 8,1$ ) ms à la fin de l'étude soit une différence absolue de 21,7 ms.
- 82% des patients avaient une surcharge cardiaque en fer (T2\* $< 20$  ms) dont 36% avaient une surcharge sévère (T2\*  $< 8$  ms) à l'inclusion. À la fin de l'étude, deux patients avaient une

<sup>18</sup> Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C et al. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. Br J Haematol 2009;148(3):466-75

<sup>19</sup> Les valeurs normales de ferritine sérique sont de 20 à 250  $\mu$ g/L et 15 à 150  $\mu$ g/L chez la femme

surcharge cardiaque légère à modérée et un seul patient avait une surcharge cardiaque sévère.

- la valeur du T2\* hépatique a été de 1,5 ( $\pm 8,2$ ) ms à l'inclusion et 34,4 ( $\pm 5,4$ ) ms à la fin de l'étude soit une différence relative de 32,9 ms. Après 3 ans de traitement chélateur combiné, la proportion de patients présentant une surcharge hépatique en fer a été de 60% contre 98% à l'inclusion, et celle des patients présentant une surcharge en fer hépatique sévère a été de 10% contre 64% à l'inclusion. A 5 ans, aucun des 50 patients restants dans l'étude n'avait de surcharge hépatique en fer.

#### 9.1.4 Autres études issues d'une revue de la littérature

Le laboratoire a également fourni des données issues d'une revue de la littérature évaluant l'association déféroxamine-défériprone, soit 36 études (cf. annexe 1). N'ont pas été retenues :

- 19 études en raison de leur effectif de moins de 30 patients
- 3 études (Kattamis 2006, Songdej 2015 et Elalfy 2015) qui ont évalué une administration de FERRIPROX à une posologie d'administration différente de celle de l'AMM (administration en deux prises/jour au lieu de trois).

Au total, 14 études (Maggio 2009, Zareifar 2009, Farmaki 2009, Shahvazian 2012, Tsiapras 2010, Origa 2005, Daar 2006, Farmaki 2006, Eshghi 2007, Christoforidis 2007, Ha 2009 Christoforidis 2006, Ricchi 2010 et Tamaddoni 2010) ayant évalué l'efficacité de FERRIPROX en association à DESFERAL ont été identifiées et résumées dans le tableau ci-dessous. Il s'agissait principalement d'études ayant inclus moins de 50 patients, non comparatives et/ou rétrospectives avec des durées de traitement variables (3 à 84 mois). Pour l'ensemble des études où la fréquence d'administration de DESFERAL était renseignée (12 études), seule une étude rapporte une administration de DESFERAL pouvant être possible tous les jours de la semaine (Tsiapras 2010). Pour les autres études, l'administration de DESFERAL était majoritairement séquentielle (principalement  $\leq 5$  jours/semaine) par rapport à une administration continue de FERRIPROX tous les jours de la semaine. Ces études semblent notamment en faveur d'une meilleure efficacité de l'administration des deux chélateurs au cours du même jour (administration simultanée ou séquentielle) par rapport à l'administration alternative (administration sur des jours différents).

Ces études ont principalement évalué l'efficacité du traitement chélateur sur la surcharge en fer sérique, sur la base des taux de ferritine. D'autres études, moins nombreuses, ont évalué l'efficacité de la bithérapie sur la surcharge en fer cardiaque (T2\* cardiaque à l'IRM) ou sur la fonction cardiaque ventriculaire (% FEVG).

Au total, on ne dispose actuellement d'aucune étude clinique démontrant de façon robuste une amélioration de la survie des patients sous bithérapie FERRIPROX/DESFERAL par rapport à la monothérapie par DESFERAL.

**Tableau 2. Résumé des études ayant évalué l'efficacité de l'association défériprone-déféroxamine (DFP-DFO)**

Référence	Nombre de patients traités par DFP-DFO en association	Durée de traitement (mois)	Posologie et fréquence d'administration des traitements	Ferritine sérique (µg/L)	Concentration hépatique en fer (mg/g de foie sec)	T2* cardiaque à l'IRM (ms)	T2* hépatique à l'IRM (ms)	FEVG (%)
<b>Etudes prospectives comparatives</b>								
Maggio (2009)	N=105	35	DFP : 75mg/kg/j (en 3 prises) 4 j/semaine ± DFO : 50mg/kg/j (3j/semaine restant)	<u>A l'inclusion :</u> 1787 ± 735 <u>Finale :</u> 1369 ± 816 (p=0,0053)	-	-	-	-
Zareifar (2009)	N=35	12	DFP : 75mg/kg/j (en 3 prises) tous les jours de la semaine ± DFO : 40-50mg/kg/j (3-5j/semaine)	<u>A l'inclusion :</u> 4053±1452 <u>Finale :</u> 2686±929	-	-	-	-
Shahvazian (2012)	N=36	12	DFP : 50-86mg/kg/j (prises non indiquées) tous les jours de la semaine ± DFO : 24-52mg/kg/j (prises non indiquées)	-	-	-	-	<u>A l'inclusion :</u> 59,3 ± 5,7 <u>Finale :</u> 63,7 ± 5,1
Tsiapras (2010)	N=40	24	DFP : 75-100mg/kg/j (prises non indiquées) ± DFO : 40mg/kg/j (2-7j/semaine)	<u>A l'inclusion :</u> 1184 ± 256 (710-1805) <u>Finale :</u> 496 ± 222 (p<0.001)	-	<u>A l'inclusion :</u> 18,3 ± 4,2 (13-26) <u>Finale :</u> 26,4 ± 3,8 (18-36) (p<0.001)	-	<u>A l'inclusion :</u> 63±4 <u>Finale :</u> 65±3
<b>Etudes rétrospectives</b>								
Christoforidis (2006)	N=44	24	DFP : 75 mg/kg/j (prises non indiquées) tous les jours de la semaine + DFO : 30-50 mg/kg/j (3-4 j/semaine)	<u>A l'inclusion :</u> 2303 <u>Finale :</u> 2123 (NS)	<u>A l'inclusion</u> 5,31 <u>Finale :</u> 5,69 (NS)	-	-	-
Ricchi (2010)	N=36	84	DFP : 50-75 mg/kg/j (prises non indiquées) +	<u>A l'inclusion :</u> 2592±1707 <u>Finale :</u>	<u>A l'inclusion</u> 7,4 ±3,2 <u>Finale :</u>	<u>A l'inclusion</u> 18,9 ±13,4 <u>Finale :</u>	-	<u>A l'inclusion</u> 55,7 ± 8,8 <u>Finale :</u>

			DFO : 25-35 mg/kg/j (3-5 j/semaine)	899 ± 833 (p<0,001)	3,3±1,6	22,2 ± 12,5		58,2 ± 9,25
Tamaddoni (2010)	N=40	12	DFP : 75mg/kg/j (prises non indiquées) tous les jours de la semaine DFO : 40-50 mg/kg/j (2 j/semaine)	<u>A l'inclusion :</u> 2986 ± 612 <u>Finale :</u> 2,082 ± 221 (p<0,001)	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet
<b>Etudes prospectives non comparatives</b>								
Origa (2005)	N=64	12-57	DFP : 70-80 mg/kg/j (en trois prises) + DFO : 40-50 mg/kg/j (5-6 j/semaine)	<u>A l'inclusion :</u> 5243+/- 2345 <u>Finale :</u> 3439 +/- 2426, (p<0,001)	-	-	-	<u>A l'inclusion:</u> 54,7+/- 8,6% <u>Finale :</u> 59,6+/- 5,1% (p<0,0001)
Daar (2006)	N=55	60-48	DFP : 75 mg/kg/j (en trois prises) + DFO : 40 mg/kg/j (4-5 j/semaine)	<u>A l'inclusion :</u> 3088+/- 1299 <u>Finale :</u> 2051 +/- 935, (p<0,001)	-	-	-	<u>A l'inclusion</u> Groupe compliant (N=42) : 69,04+/- 5,182 <u>Finale :</u> 79,99+/- 5,4
Farmaki (2006)	N=42	44,5 ± 12,4 (min-max : 20-54)	DFP : 75-90 mg/kg/j (en trois prises) + DFO : 20-40 mg/kg/j (2-6 j/semaine)	<u>A l'inclusion :</u> 2991 +/- 2093 <u>Finale :</u> 639 +/- 1345 (p<0,001)	-	-	-	-
Eshghi (2007)	N=32	20,1±1,4	DFP : 75-100 mg/kg/j (en 2 prises) + DFO : 30-40 mg/kg/j (2-3j/semaine)	<u>A l'inclusion :</u> 3179 ± 1599 <u>Finale :</u> 2408,3 ± 1616	-	-	-	-
Christoforidis (2007)	N=30	3	DFP : 75-100 mg/kg/j (prises non indiquées) + DFO : 40-50 mg/kg/j (2-3 j/semaine)	<u>A l'inclusion :</u> 1480 ± 1254 <u>Finale :</u> 5141 ± 3241 (p= 0,751)	-	-	-	-
Ha (2009)	N=31	12	DFP : 75mg/kg/j (prises non indiquées) + DFO : 40-60 mg/kg/j (3-5 j/semaine)	<u>A l'inclusion :</u> 7464 ± 3555 <u>Finale :</u> 1208 ± 1072 (p= 0,001)		<u>A l'inclusion :</u> 18,5 ± 12,8 <u>Finale :</u> 20,1 ± 11,1	<u>A l'inclusion :</u> 3,4± 2,6 <u>Finale :</u> 5,1 ± 4,9	<u>A l'inclusion :</u> 60,9± 7,1 <u>Finale :</u> 62,6 ± 10,3

## 09.2 Données d'efficacité de l'association déféripone-déférasirox (FERRIPROX/EXJADE)

Afin de documenter l'efficacité de l'association déféripone-déférasirox, le laboratoire a fourni les données de 5 études issues de la revue de la littérature :

- une étude prospective randomisée, comparative, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association déféripone/déféroxamine (FERRIPROX/DEFERAL) versus déféripone/déférasirox (FERRIPROX/EXJADE)<sup>20</sup>. Le schéma posologique ne correspondant pas à celui de l'AMM (les patients étaient traités par 75 mg/kg/jour de FERRIPROX en deux prises par jour), cette étude ne sera pas détaillée par la suite.
- deux études décrivant chacune un cas, qui ne seront donc pas décrites dans cet avis<sup>21,22</sup>.
- deux études observationnelles prospectives monocentriques non comparatives<sup>23,24</sup> ayant évalué l'association déféripone/déférasirox :
  - o l'une<sup>24</sup> chez 15 patients précédemment traités par déféroxamine (DEFERAL) en monothérapie ;
  - o l'autre<sup>23</sup> chez 36 patients précédemment traités par déféripone (FERRIPROX) ou par déférasirox (EXJADE) en monothérapie. Dans cette étude, le seul critère d'inclusion a été une ferritine sérique supérieure à 2000 µg/L malgré un traitement par monothérapie par déféripone ou déférasirox pendant au moins un an. Le seuil de ferritine sérique choisi était inférieur au seuil associé à une augmentation du risque de complications (ie. toxicité cardiaque) et de décès chez les patients thalassémiques qui est de  $\geq 2500$  µg/L<sup>25</sup>. De plus, aucun critère d'inclusion relatif à une surcharge en fer cardiaque ou hépatique mesurée par IRM n'était défini. Par conséquent, cette étude ne sera pas décrite ayant été réalisée dans une population ne relevant pas de l'AMM (« patients présentant une thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer que FERRIPROX est inefficace » ou « lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace »).

### ► Etude observationnelle non comparative, monocentrique chez des patients précédemment traités par déféroxamine (DEFERAL)<sup>24</sup>

Cette étude a inclus 16 patients entre décembre 2008 et décembre 2010. L'objectif était d'évaluer l'efficacité d'un traitement chélateur associant déféripone-déférasirox chez des patients atteints de thalassémie majeure et ne pouvant poursuivre leur traitement par déféroxamine.

Cette étude a inclus des patients :

- intolérants au traitement par déféroxamine ou refusant de poursuivre ce traitement parentéral jugé trop contraignant (n=12)
- Ou nécessitant une intensification du traitement chélateur (n=3)

<sup>20</sup> Elalfy, Adly AM, Wali Y et al. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron-overloaded young beta thalassemia major patients. Eur J Haematol. 2015; 95:411-20

<sup>21</sup> Alavi S., Sadeghi E., Ashenagar A. Efficacy and safety of combined oral iron chelation therapy with deferasirox and deferiprone in a patient with beta-thalassemia major and persistent iron overload. Blood Res 2014;49:72-3

<sup>22</sup> Voskaridou E., Christoulas D., Terpos E. Successful chelation therapy with the combination of deferasirox and deferiprone in a patient with thalassaemia major and persisting severe iron overload after single-agent chelation therapies. British J Haematol 2011; 154: 654-5

<sup>23</sup> Totadri S, Bansal D, Bhatia P et al. The deferiprone and deferasirox combination is efficacious in iron overloaded patients with beta-thalassemia major: A prospective, single center, open-label study. Pediatr Blood Cancer 2015; 62:1592-6

<sup>24</sup> Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C. Oral chelators in transfusion-dependent thalassemia major patients may prevent or reverse iron overload complications. Blood Cells Mol Dis. 2011; 15:47:33-40

<sup>25</sup> Kwiatkowski J.L. Management of transfusional iron overload – differential properties and efficacy of iron chelating agents. J Blood Med. 2011; 2: 135-149

Les autres critères d'inclusion étaient :

- un âge > 20 ans
- une ferritinémie > 500 µg/L
- au moins une complication liée à une surcharge en fer.

### Caractéristiques des patients

Au total, 16 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 35 (min-max : 20-45 ans).

Les principales causes d'arrêts du traitement par déféroxamine ayant conduit à introduire une bithérapie ont été : une réaction locale sévère (62%), une intensification du traitement chélateur (19%) et une réaction anaphylactique à la déféroxamine (13%).

### Exposition des patients

Les patients ont été traités par déféripone à la dose de 75-100 mg/kg/j (divisée en trois prises) et déférasirox 20-25 mg/kg/j (en une prise). Des adaptations individuelles de doses jusque 100mg/kg/j et 25mg/kg/j respectivement étaient permises au regard des surcharges en fer et des complications observées. Un patient est sorti de l'étude après apparition d'un rash cutané une semaine après l'administration du déférasirox. Au total, 15 patients ont donc été évalués.

### Résultats sur les critères de jugement principaux évaluant la surcharge en fer corporelle

La concentration en ferritine sérique a été de 581 (±346) µg/L à l'inclusion et de 103 (±60) µg/L à 24 mois, soit une différence absolue de 478 µg/L et une différence relative de -82%.

La valeur du T2\* myocardique a été de 34,1 (±5,8) ms à l'inclusion et 36,9 (±5,6) ms à 24 mois soit une différence absolue de 2,8 ms.

La valeur du T2\* hépatique a été de 18,6 (±8,9) ms à l'inclusion et 30,5 (±5,9) ms à 24 mois soit une différence absolue de 11,9 ms.

## 9.2.1 Autres données

Une revue systématique de la littérature à partir de la base Medline a également été réalisée par la Commission afin d'identifier d'autres études susceptibles d'avoir évalué l'efficacité de FERRIPROX en association à la déféroxamine (DESFERAL) ou au déférasirox (EXJADE).

Trois études publiées<sup>26,27,28</sup> en 2017, 2016 et 2012, respectivement, évaluant l'association FERRIPROX-EXJADE et deux études publiées<sup>29,30</sup> en 2012 et 2016, respectivement, évaluant l'association FERRIPROX-DESFERAL ont été identifiées. Quatre études n'ont pas été retenues car elles étaient monocentriques, observationnelles, descriptives ou une analyse post-hoc. De plus, elles n'ont évalué que très peu de patients sous association de chélateurs (n<50). Une étude semi expérimentale<sup>30</sup> ayant inclus 108 patients sans randomisation dans trois groupes de traitement (déféroxamine seule, déférasirox seul ou déféroxamine en association à la déféripone) a suggéré une variation de T2\* myocardique entre l'inclusion et 12 mois de traitement sous association déféroxamine-déféripone (FERRIPROX-DESFERAL) du même ordre de grandeur que celle observée au cours de l'étude Tanner 2007<sup>11</sup>.

<sup>26</sup> Parakh N, Chandra J, Sharma S et al. Efficacy and Safety of Combined Oral Chelation With Deferiprone and Deferasirox in Children With  $\beta$ -Thalassemia Major: An Experience From North India. J Pediatr Hematol Oncol. 2017 ;39 :209-13

<sup>27</sup> Gomber S, Jain P, Sharma S et al. Comparative Efficacy and Safety of Oral Iron Chelators and their Novel Combination in Children with Thalassemia. Indian Pediatr. 2016 ;53 :207-10.

<sup>28</sup> Kwiatkowski JL, Kim HY, Thompson AA et al. Chelation use and iron burden in North American and British thalassemia patients: a report from the Thalassemia Longitudinal Cohort. Blood. 2012 ;119 :2746-53

<sup>29</sup> Alpendurada F, Smith GC, Carpenter J et al. Effects of combined deferiprone with deferoxamine on right ventricular function in thalassaemia major. J Cardiovasc Magn Reson. 2012 ;14:8

<sup>30</sup> Ansari S, Azarkeivan A, Miri-Aliabad G et al. Comparison of iron chelation effects of deferoxamine, deferasirox, and combination of deferoxamine and deferiprone on liver and cardiac T2\* MRI in thalassemia maior. Caspian J Intern Med. 2017 8 :159-64

## 09.3 Tolérance

### 9.3.1 Données issues de l'EPAR

Les données groupées de tolérance issues de l'utilisation de la déféripone (FERRIPROX) en association à la déféroxamine (DESFERAL) ou au déférasirox (EXJADE) sont résumées dans l'EPAR. Ces données sont citées ci-après :

« Dans une analyse poolée des données de tolérance de tous les patients recrutés dans les essais cliniques menés par ApoPharma (N= 712 au gel de base du 31 août 2014), 115 patients ont reçu une association de FERRIPROX et DESFERAL, avec une durée moyenne d'exposition légèrement supérieure à 2 ans. Seuls 5 patients ont reçu une association de FERRIPROX et EXJADE.

Les événements indésirables (EI) rapportés avec l'association FERRIPROX-DESFERAL ont été comparés à ceux rapportés avec FERRIPROX en monothérapie. L'exposition totale à FERRIPROX dans l'association avec DESFERAL était plus faible par rapport à celle avec FERRIPROX en monothérapie (respectivement 244 *versus* 1 343 patients-années). **Le taux d'incidence des EI (pour 100 patients-années) était plus élevé pour FERRIPROX en association avec DESFERAL comparativement à FERRIPROX en monothérapie pour les classes de systèmes d'organes suivantes :**

- affections cardiaques (1,64 *versus* 0,15, respectivement ; p = 0,0327),
- infections (1,64 *versus* 0,74, respectivement ; p = 0,4245),
- investigations (14,75 *versus* 14,60, respectivement ; p = 0,5882),
- et affections de l'oreille (0,82 *versus* 0,37, respectivement ; p = 0,3189).

Les principales affections cardiaques rapportées étaient des troubles du rythme. Il n'est pas possible d'écarter le fait que ces EI puissent être liés à la surcharge cardiaque en fer. En effet, le traitement combiné s'adresse aux patients les plus sévères au niveau cardiaque, qui par conséquent peuvent présenter une incidence plus importante d'affections cardiaques préexistantes par rapport à ceux traités par la monothérapie.

Les événements indésirables graves (EIG) issus de la surveillance post-commercialisation qui étaient rapportés dans la base de données ont également été analysés. Bien que cette analyse ne permette pas de comparer l'incidence des EIG, ceux-ci étaient en nature comparable et aucun nouveau signal d'EIG n'a été rapporté.

Les principaux EIG post-commercialisation rapportés pour FERRIPROX en association à DESFERAL ont été : neutropénie (82/265 événements), agranulocytose (68/265), pyrexie (9/265) et sepsis (9/265).

Les principaux EIG post-commercialisation rapportés pour FERRIPROX en association à EXJADE ont été : une neutropénie (7/33 événements), une agranulocytose (7/33), une pyrexie (2/33), de la fatigue (2/33) et des vomissements (2/33).

Une revue de la littérature menée afin d'identifier des études cliniques rapportant des données de tolérance pour l'utilisation d'association de chélateurs du fer entre 1998 et juin 2015 a permis d'identifier 57 publications dont :

- 49 publications pour l'association déféripone-déféroxamine (FERRIPROX-DESFERAL),
- 8 publications pour l'association déféripone-déférasirox (FERRIPROX-EXJADE).

Dans les études identifiées, l'association FERRIPROX-DESFERAL n'a pas montré de nouveaux problèmes de tolérance. Par conséquent, bien que ces résultats doivent être interprétés avec précaution compte-tenu de schémas thérapeutiques très hétérogènes selon les études, ceux-ci sont de nature à rassurer sur l'utilisation de FERRIPROX en association à DESFERAL.

Concernant l'association FERRIPROX-EXJADE, aucune conclusion claire n'a été tirée car le nombre de patients traités par cette association était limité dans les études publiées. Dans le RCP d'EXJADE, l'association à d'autres chélateurs du fer est contre-indiquée car le profil de tolérance de telles associations n'a pas été clairement établi. De plus, l'association à un autre chélateur du

fer était un critère de non inclusion dans les essais cliniques du programme de développement clinique d'EXJADE.

Enfin, dans le cadre du suivi post-commercialisation, 7 EI d'issue fatale ont été rapportés dans la base de données Eudravigilance :

- 3 décès pour cause d'agranulocytose sous FERRIPROX-DESFERAL : 1 cas rapporté en Suède chez un enfant de 10 ans présentant une anémie de Blackfan-Diamond (ABD) (utilisation hors AMM), 1 cas signalé en Suède chez un enfant de 12 ans atteint de bêta-thalassémie et 1 cas rapporté en Iran chez un patient de 22 ans atteint de bêta-thalassémie.
- 4 complications cardiaques d'issue fatale : 3 patients sous traitement par FERRIPROX-DESFERAL et 1 patient sous traitement par FERRIPROX-EXJADE. Ces complications étaient probablement dues à la progression de la maladie (surcharge en fer).

Par ailleurs, 23 autres cas mettant en danger la vie du patient ont été identifiés lors de l'utilisation de l'association FERRIPROX-DESFERAL dans la base de données Eudravigilance. Il s'agissait principalement d'agranulocytoses survenant chez des patients jeunes atteints de bêta-thalassémie et le plus fréquemment au cours des premiers mois après l'initiation du traitement combiné. Dans la plupart des cas, le patient s'est rétabli sans séquelles après l'arrêt du traitement.

Plus récemment, un cas grave d'arthropathie/arthralgie a été rapporté en France chez un patient thalassémique de 6 ans dans les 3 mois après l'initiation de l'association FERRIPROX-DESFERAL (doses non connues). Une amélioration des symptômes a été rapportée après l'arrêt de FERRIPROX mais ceux-ci restaient non résolus sous traitement par DESFERAL en monothérapie. Ce cas suggère une possible addition d'événement indésirable de chaque chélateur du fer (ce cas a été codé comme ayant entraîné une incapacité). »

### 9.3.2 Données issues du PSUR et du PGR

Le laboratoire a fourni les données issues du PSUR n°27 couvrant la période du 01/09/2015 au 31/08/2016. Au 31 août 2016, l'exposition cumulée à FERRIPROX est estimée à 74 873.60 patients/années.

FERRIPROX fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à l'utilisation de déféprone qui sont :

- risques identifiés importants : agranulocytose, neutropénie, utilisation lors de la grossesse, arthropathie (incluant arthralgie), augmentation des enzymes hépatiques, troubles cutanés et réactions allergiques
- risques potentiels importants : carcinogénicité
- informations manquantes ; risque de toxicité lors de la lactation, usage hors AMM, utilisation à long terme et patients immunodéprimés.

### 9.3.3 Données issues du RCP

#### ► Profil de tolérance de FERRIPROX en monothérapie (rubrique « 4.8 Effets indésirables »)

« Les réactions indésirables les plus courantes rapportées lors du traitement par déféprone dans le cadre d'essais cliniques étaient : nausées, vomissements, douleurs abdominales et chromaturie, qui ont concerné plus de 10 % des patients.

La réaction indésirable la plus grave rapportée lors du traitement par déféprone dans le cadre d'essais cliniques était **l'agranulocytose, définie comme une numération absolue des neutrophiles inférieure à 0,5 x 10<sup>9</sup>/l, apparue chez environ 1 % des patients**. Des épisodes moins sévères de neutropénie ont été signalés chez environ 5 % des patients. »

► **Profil de tolérance de FERRIPROX en association à un autre chélateur de fer (rubrique « 4.8 Effets indésirables »)**

« Le profil d'innocuité du traitement combiné (défériprone et déféroxamine) observé lors des essais cliniques, de l'expérience post-commercialisation et dans la littérature publiée correspond à celui constaté pour la monothérapie.

Les données sur l'innocuité provenant des essais cliniques (1343 années-patients d'exposition à une monothérapie au FERRIPROX et 244 années-patients d'exposition au FERRIPROX et à la déféroxamine) indiquent des différences statistiquement significatives ( $p < 0.05$ ) concernant l'incidence des effets indésirables selon la Classification par Système-Organe pour les « affections cardiaques », « affections musculo-squelettiques et systémiques » et « affections du rein et des voies urinaires ». Les incidences des « affections musculo-squelettiques et systémiques » et les « affections du rein et des voies urinaires » étaient plus faibles sous traitement combiné qu'en monothérapie, tandis que l'incidence des « affections cardiaques » était supérieure sous traitement combiné qu'en monothérapie.

Le taux plus élevé des « affections cardiaques » relevé durant un traitement combiné par rapport à la monothérapie était peut-être lié à une incidence plus importante d'affections cardiaques préexistantes chez les patients ayant reçu le traitement combiné. Une surveillance attentive des événements cardiaques chez les patients sous traitement combiné est nécessaire (voir rubrique 4.4).

**Les incidences des effets indésirables relevées chez 18 enfants et 97 adultes sous traitement combiné montrent aucune différence significative entre les deux groupes d'âge, si ce n'est l'incidence de l'arthropathie (11,1 % chez les enfants et 0% chez les adultes  $p=0,02$ ). L'évaluation du taux de réactions pour 100 années-patients d'exposition a indiqué que seul le taux de diarrhée était plus important chez les enfants (11,05) que chez les adultes (2,01,  $p=0,01$ ). »**

Il est à noter que cette rubrique ne mentionne aucune donnée quant à l'association défériprone/déférasirox (FERRIPROX/EXJADE).

► **Précautions d'emploi de FERRIPROX en association à un autre chélateur de fer (rubrique « 4.4 Précautions d'emploi et mises en garde »)**

Des mises en garde sur les risques de troubles cardiaques et d'agranulocytose en cas d'utilisation conjointe avec d'autres chélateurs du fer ont été incluses au RCP :

« Utilisation conjointe d'autres chélateurs du fer

Le recours à un traitement combiné doit être considéré au cas par cas. La réponse au traitement doit être évaluée périodiquement et la survenue d'événements indésirables étroitement surveillée. Des décès et des situations menaçant le pronostic vital (provoqués par l'agranulocytose) ont été signalés dans des cas d'utilisation conjointe de défériprone et déféroxamine. Il n'est pas recommandé d'avoir recours à un traitement combiné avec la déféroxamine lorsque la monothérapie avec l'un des chélateurs est adéquate ou lorsque le taux de ferritine sérique descend en dessous de 500  $\mu\text{g/l}$ . **Il n'existe que peu de données disponibles concernant l'utilisation combinée du FERRIPROX et d'EXJADE et il convient d'être très prudent lorsqu'une telle combinaison est envisagée.** »

Il est à noter également que :

- le RCP en vigueur de EXJADE comprend toujours une contre-indication à l'association à d'autres traitements chélateurs du fer car la tolérance de ces associations n'a pas été étudiée (voir rubrique 4.5 du RCP d'EXJADE<sup>31</sup>).

<sup>31</sup>RCP EXJADE [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000670/WC500033925.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000670/WC500033925.pdf)

- le RCP en vigueur de DESFERAL ne mentionne aucune contre-indication d'utilisation en association à d'autres chélateurs du fer et aucune précision sur les modalités d'utilisation avec les autres chélateurs du fer.

## 09.4 Modifications de RCP

Depuis le dernier examen par la Commission et suite aux modifications des indications, différentes rubriques du RCP ont été modifiées pour intégrer les nouvelles données en lien avec ces indications (voir annexe) :

- « 4.2. Posologie et mode d'administration »
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
- « 4.8. Effets indésirables »
- « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques »

Il est à noter qu'il a été également ajouté dans la rubrique « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques », des données sur l'évaluation des effets d'une dose unique de déféripone sur la durée de l'intervalle QT chez des sujets sains.

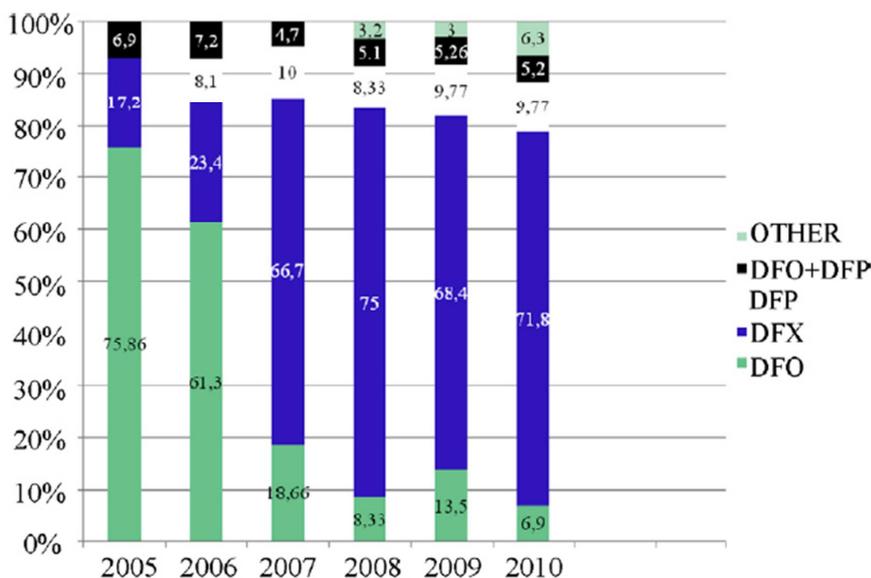
Le tableau présentant l'ensemble des modifications du RCP depuis la dernière évaluation par la Commission est fourni en annexe 2.

## 09.5 Données d'utilisation et de prescription

Le laboratoire a fourni les données d'utilisation de FERRIROX issues du registre national français de la thalassémie au cours de la période de 2005 à 2010. Ces données ont également été publiées (cf. figure 1)<sup>32</sup>.

Les prescriptions de déféripone en association à la déféroxamine représentaient déjà environ 5 % de l'ensemble des prescriptions des chélateurs de fer en 2010. La déféripone en monothérapie représentait quant à elle environ 10% des prescriptions.

**Figure 1. Registre français de la thalassémie – Distribution des prescriptions d'agents chélateurs de fer entre 2005 et 2010.**



DFO : déféroxamine, DFP : déféripone, DFX : déférasirox

<sup>32</sup> Thuret I. Post-transfusional iron overload in the haemoglobinopathies. C.R.Biologies 2013; 336: 164-72

## 09.6 Résumé & discussion

Le présent avis porte sur l'extension d'indication de FERRIPROX en bithérapie après échec de la monothérapie par un autre chélateur de fer (DESFERAL ou EXJADE) ou dans certaines situations où la surcharge en fer menacerait le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement).

Les données disponibles dans le cadre de cette extension d'indication en association à un autre chélateur sont issues presque exclusivement d'études ayant évalué l'association déféripone-déféroxamine (FERRIPROX-DESFERAL).

### **Association déféripone-déféroxamine (FERRIPROX-DESFERAL)**

S'agissant de l'association déféripone-déféroxamine (FERRIPROX-DESFERAL), les données comparatives reposent principalement sur une étude (Tanner et al. 2007), randomisée en double-aveugle, ayant comparé cette association à la déféroxamine en monothérapie pendant 12 mois chez 65 patients adultes atteints de thalassémie majeure, tous prétraités par déféroxamine.

Les patients inclus présentaient une hémoglobine transfusionnelle > 9 g/dL avec une surcharge en fer cardiaque légère à modérée (T2\* myocardique de 8 à 20 ms) et une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne normale (de l'ordre de 65%). La publication ne précise pas si parmi eux certains présentaient une fonction ventriculaire altérée. Les patients étaient âgés en moyenne de 28 ans et recevaient à l'inclusion une dose moyenne de déféroxamine de 40,5 mg/kg pendant 5 jours/semaine.

Au cours de l'étude, les deux chélateurs ont été administrés de façon séquentielle<sup>9</sup>. Les doses de déféroxamine reçues ont été plus faibles dans le groupe recevant l'association que dans le groupe recevant la monothérapie : respectivement 34,9 mg/kg/j pendant 5 jours/semaine et 43,4 mg/kg/j pendant 5 jours. La dose de déféripone prescrite a été de 75 mg/kg/j pour tous les patients. Il est à noter que les patients du groupe déféroxamine seule présentaient à l'inclusion une ferritine sérique moins élevée que dans le groupe déféroxamine-déféripone (1574 µg/L dans le groupe en association *versus* 1379 µg/L dans le groupe monothérapie).

Après 12 mois de traitement et par rapport à l'inclusion, la valeur du T2\* myocardique à l'IRM (critère de jugement principal) a été davantage améliorée dans le groupe déféripone/déféroxamine que dans le groupe déféroxamine seule (différence de variation de 10 % entre les groupes ; p=0,02). Il a ainsi été observé une différence absolue de +6 ms sur le T2\* myocardique (de 11,7 ms à 17,7 ms) dans le groupe recevant la bithérapie, et de +3,3 ms (de 12,4 ms à 15,7 ms) dans le groupe déféroxamine en monothérapie. La publication ne précise pas la proportion de patients ayant atteint un T2\* myocardique ≥ 20 ms (correspondant à l'absence de surcharge cardiaque)<sup>33,34</sup> au terme des 12 mois de traitement.

A titre exploratoire, il a également été observé après 12 mois de traitement et par rapport aux valeurs à l'inclusion :

- une amélioration de la valeur du T2\* hépatique à l'IRM dans le groupe déféripone/déféroxamine comparativement au groupe monothérapie + placebo (variation de 5,8 ms avec l'association *versus* 0,8 ms avec la monothérapie)
- une amélioration de la ferritine sérique dans le groupe déféripone/déféroxamine comparativement au groupe monothérapie + placebo (variation de -976 µg/L *versus* -233 µg/L),
- une différence de variation entre les groupes sur la FEVG de 1,17% [0% ; 2,35%],
- une différence de variation entre les groupes en termes de réactivité de l'artère brachiale « endothélium-dépendante » sur la dilatation liée au flux de 5,9% [0,99% ; 10,8%].

Une seconde étude non comparative a évalué la bithérapie par déféripone-déféroxamine chez 15 patients atteints d'une sidérose myocardique sévère (T2\* myocardique <8 ms). Après 12 mois de

<sup>33</sup> United Kingdom – Thalassaemia society. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. 3rd Edition, 2016

<sup>34</sup> Kwiatkowski J.L. Management of transfusional iron overload – differential properties and efficacy of iron chelating agents. [J Blood Med](#). 2011; 2: 135–149

traitement, la valeur du T2\* myocardique a été de 7,9 ( $\pm 2,47$ ) ms *versus* 5,7 ( $\pm 0,98$ ) ms à l'inclusion soit une différence absolue de +2,2 ms.

Les autres études disponibles sont pour la plupart observationnelles, peu sont prospectives et/ou randomisées. La majorité des études a inclus un faible nombre de patients (29/36 études ont inclus moins de 50 patients) et a étudié différents schémas d'administration en termes de doses ou de fréquence.

Ces études suggèrent une meilleure efficacité de l'association FERRIPROX/DEFERAL par rapport au DEFERAL sur les marqueurs biologiques de la surcharge en fer (diminution de la ferritine sérique, de la surcharge cardiaque et hépatique), mais aucune ne permet de conclure de façon robuste à l'impact sur la survie globale des patients.

Le profil de tolérance de l'association déféripone-déféroxamine observé lors des essais cliniques, de l'expérience post-commercialisation et dans la littérature publiée, correspond à celui constaté pour la monothérapie (cf. RCP) et n'a pas fait apparaître de nouveau signal d'événement indésirable grave par rapport aux profils de tolérance connus pour ces deux chélateurs. Pour rappel, celui du FERRIPROX est marqué par le risque grave d'agranulocytose et de neutropénies plus ou moins sévères.

Les données issues des essais cliniques (1 343 années-patients d'exposition à une monothérapie au FERRIPROX et 244 années-patients d'exposition au FERRIPROX + déféroxamine) ont montré sous bithérapie et par rapport à la monothérapie :

- une incidence plus faible des « affections musculo-squelettiques et systémiques » et « affections du rein et des voies urinaires »,
- une incidence supérieure des « affections cardiaques ».

Dans ces essais (source RCP), les incidences des effets indésirables relevées chez 18 enfants et 97 adultes sous traitement combiné n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes d'âge, si ce n'est l'incidence de l'arthropathie (11,1 % chez les enfants et 0% chez les adultes  $p=0,02$ ). L'évaluation du taux de réactions pour 100 années-patients d'exposition a indiqué que seul le taux de diarrhée était plus important chez les enfants (11,05) que chez les adultes (2,01,  $p=0,01$ ). Les données disponibles chez l'enfant sont donc à ce jour limitées.

Des décès et des situations menaçant le pronostic vital en raison d'une agranulocytose ont été signalés dans des cas d'utilisation conjointe de déféripone et déféroxamine.

Le RCP précise qu'il n'est pas recommandé d'avoir recours à un traitement combiné avec la déféroxamine lorsque la monothérapie avec l'un des chélateurs est adéquate ou lorsque le taux de ferritine sérique descend en dessous de 500  $\mu\text{g/l}$ .

### **Association déféripone-déférasirox (FERRIPROX-EXJADE)**

L'efficacité et la tolérance de l'association FERRIPROX-EXJADE ont été très peu évaluées.

Seuls 5 patients ont été exposés à cette bithérapie au cours des études mises en place par le laboratoire. Les principales données d'efficacité reposent sur une étude observationnelle issue de la littérature, monocentrique et non comparative (Farmaki et al. 2011). Elle a évalué cette bithérapie chez 15 adultes intolérants à la déféroxamine (DEFERAL) ou pour lesquels le traitement par déféroxamine n'était plus indiqué, qui présentaient une ferritine sérique moyenne de 581  $\mu\text{g/L}$ . Après 24 mois de traitement, et par rapport à l'inclusion, il a été observé chez ces patients une diminution de la ferritine sérique (581  $\mu\text{g/L}$  *versus* 103  $\mu\text{g/L}$ ), une différence de +2,8 ms sur la valeur du T2\* myocardique (36,9 ms *versus* 34,1ms ) et une différence de +11,9 ms sur la valeur du T2\* hépatique (30,5 ms *versus* 18,6 ms).

La tolérance de cette association est de fait très peu documentée. L'EPAR mentionne qu'aucune conclusion claire n'a pu être tirée de l'ensemble des données publiées de la littérature en raison du faible nombre de patients exposés.

Bien que le CHMP ait octroyé l'AMM à cette association, il a considéré que davantage d'études étaient nécessaires pour compléter l'évaluation de l'effet de l'association FERRIPROX-EXJADE sur un nombre plus important de patients et à différents stades de sévérité de la surcharge en fer

(source : EPAR). De ce fait, le RCP distingue l'utilisation de FERRIPROX avec DESFERAL de celle avec EXJADE avec notamment l'ajout de précautions d'emploi additionnelles pour l'association avec EXJADE. On peut ainsi noter que la rubrique posologie du RCP de FERRIPROX « *Ajustements de la dose lors de l'utilisation avec d'autres chélateurs du fer* » mentionne uniquement la posologie en association avec DESFERAL mais aucune mention n'est faite concernant l'association avec EXJADE. Le RCP précise par ailleurs qu'en raison du peu de données disponibles concernant l'utilisation combinée du FERRIPROX et d'EXJADE, il convient d'être très prudent lorsqu'une telle combinaison est envisagée.

A l'heure actuelle, il existe une divergence entre le RCP de FERRIPROX et celui d'EXJADE qui contre-indique toute association d'EXJADE avec un autre chélateur, en l'absence d'évaluation suffisante de la tolérance.

Au regard des données disponibles et malgré leurs faible niveau de preuve, FERRIPROX, en association à DESFERAL, est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin médical identifié. En revanche, compte-tenu du faible nombre de patients dans l'étude retenue décrivant FERRIPROX en association à EXJADE, cette association n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié.

## 09.7 Programme d'études

Des études effectuées dans la population pédiatrique sont actuellement en cours :

- une étude de phase II (étude DEEP 1) évaluant la pharmacocinétique de la déféripone chez des patients âgés de 1 mois à 6 ans présentant des hémoglobinopathies dépendantes de transfusion,
- une étude de phase III (étude DEEP 2) évaluant l'efficacité et la tolérance de la déféripone versus déférasirox, chez des patients âgés de 1 mois à 18 ans présentant des hémoglobinopathies dépendantes de transfusion,
- une étude observationnelle de tolérance à long-terme (étude DEEP 3) évaluant la nature et la fréquence des effets indésirables de la déféripone chez les enfants et adolescents atteints de bêta-thalassémie majeure.

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

**Dans les formes majeures** des bêta-thalassémies, les principaux objectifs du traitement sont :

- de corriger l'anémie par un régime transfusionnel réglé pour assurer une croissance et une activité normales et pour réduire les manifestations de la dysérythropoïèse.
- de rechercher un donneur HLA-identique intrafamilial, d'évaluer la faisabilité d'une greffe de CSH, proposée de préférence dans la petite enfance.
- de prévenir au mieux les complications des TF au long cours, en premier lieu les complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes de la surcharge en fer.
- de dépister à un stade présymptomatique et de traiter précocement les atteintes d'organe liées à la surcharge en fer par une intensification du traitement chélateur et un éventuel traitement symptomatique.
- de discuter le traitement des autres complications de la maladie : hépatites virales C actives et ostéoporose en particulier<sup>35</sup>.

La prise en charge des surcharges en fer liées aux transfusions sanguines repose sur la prescription de chélateurs du fer. Le traitement chélateur du fer est débuté après 10 à 20

---

<sup>35</sup> Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Guide ALD – Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare - HAS juin 2008.

transfusions ou lorsque la ferritinémie dépasse 1 000 µg/l<sup>5</sup>. Trois chélateurs sont actuellement disponibles. Deux ont l'AMM en première intention, il s'agit de :

- DESFERAL (déféroxamine), administré par voie injectable, disponible en ville et à l'hôpital et ayant de multiples indications
- et d'EXJADE (déférasirox), per os, indiqué chez les patients thalassémiques âgés de plus de 6 ans recevant des transfusions fréquentes (≥7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) et présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle.

FERRIPROX n'a pas l'AMM en première intention.

En cas de contre-indication ou d'inadéquation de la déféroxamine, deux alternatives per os sont disponibles<sup>35</sup> :

- la déféripone, indiquée chez les patients atteints de thalassémie majeure et
- le déférasirox, indiqué chez les patients âgés de 2 à 5 ans recevant des transfusions sanguines fréquentes (≥7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) et les patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus recevant des transfusions sanguines peu fréquentes (<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).

Les recommandations internationales (Thalassaemia International Federation, 2014<sup>36</sup>) décrivent la prise en charge d'une surcharge en fer persistante sous monothérapie (pour causes de retard de l'effet du traitement chélateur, dosage inadéquat, mauvaise observance ou mauvaise réponse), avec plusieurs alternatives thérapeutiques pouvant être envisagées :

- augmentation de la dose du chélateur,
- augmentation de la fréquence d'administration du chélateur en visant à améliorer l'observance,
- changement de chélateur (stratégie rotationnelle),
- utilisation des combinaisons de deux chélateurs. L'administration en combinaison séquentielle<sup>37</sup> est la plus utilisée.

Pour la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement), les recommandations actuelles (PNDS 2008 et Thalassaemia International Federation 2014) mentionnent notamment la déféroxamine en administration continue et l'association déféripone et déféroxamine (FERRIPROX/DESFERAL) en vue d'intensifier.

Concernant la combinaison de deux chélateurs lors d'une intensification du traitement, les régimes les plus couramment utilisés associent la déféripone (FERRIPROX) tous les jours à des doses standard, avec de la déféroxamine (DESFERAL) à une fréquence et un dosage variables. Le PNDS 2008 cite notamment l'association déféripone et déféroxamine en vue d'une intensification du traitement chélateur, avec un effet supérieur à la monothérapie par DFO sur l'excrétion urinaire du fer, l'évolution des ferritinémies et l'amélioration des paramètres cardiaques (fer myocardique et fraction d'éjection systolique (FES). Cette association est notamment proposée en cas de surcharge en fer myocardique majeure détectée par l'IRM (grade C).

Les recommandations de l'American Heart Association (AHA)<sup>38</sup> citent également l'association FERRIPROX/DESFERAL chez les patients souffrant de surcharge cardiaque en fer modérée à sévère ou en cas de dysfonction cardiaque, association de chélateurs qui est la mieux évaluée.

### **Place dans la stratégie thérapeutique de FERRIPROX en association**

Les trois chélateurs du fer (FERRIPROX, DESFERAL et EXJADE) sont indiqués dans la thalassémie majeure en monothérapie. FERRIPROX est le premier à avoir obtenu une AMM en bithérapie, en association à un autre chélateur (actuellement DESFERAL ou EXJADE) dans les

<sup>36</sup> Cappellini MD et al. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT), 3<sup>rd</sup> edition. Thalassaemia International Federation, 2014.

<sup>37</sup> L'administration séquentielle correspond à l'administration de deux traitements l'un après l'autre au cours de la même journée (exemple : deferoxamine en sous-cutanée la nuit et déféripone per os la journée).

<sup>38</sup> Pennell D.J, Udelson J.E, Arai A.E. et al. Cardiovascular Function and Treatment in β-Thalassemia Major A Consensus Statement From the American Heart Association. Circulation 2013;128:281-308

situations requérant une intensification de la chélation, à savoir lorsque la monothérapie par l'un de ces deux traitements s'avère inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace, dans un contexte où les recommandations internationales et nationales citent ces associations.

S'agissant de l'association FERRIPROX à EXJADE, compte-tenu du faible nombre de patients dans l'étude retenue décrivant cette association, son intérêt ne peut être établi. A noter par ailleurs que le RCP d'EXJADE mentionne que son association à un autre chélateur de fer est contre-indiquée. Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que l'association FERRIPROX/EXJADE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique d'intensification de la chélation chez les patients présentant une thalassémie majeure.

Concernant l'association FERRIPROX/DESFERAL, association dont l'efficacité et la tolérance sont les mieux documentées, il s'agit d'un traitement de deuxième intention et plus, indiqué chez les patients pour lesquels une intensification de la chélation doit être envisagée :

- lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer (déféroxamine ou déférasirox) est inefficace ;
- lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.

**Le RCP précise que le recours à un traitement combiné doit être considéré au cas par cas. La réponse au traitement doit être évaluée périodiquement et la survenue d'événements indésirables étroitement surveillée.**

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

## 011.1 Service Médical Rendu

### 11.1.1 En association à la déféroxamine (DESFERAL)

- ▶ La surcharge chronique en fer peut se compliquer d'affections ayant des conséquences graves en termes de morbidité et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ▶ Ce médicament, chélateur de fer, peut être considéré comme un traitement à visée curative et préventive.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ FERRIPROX en association à la déféroxamine est un traitement de deuxième intention et plus, indiqué chez les patients pour lesquels une intensification de la chélation doit être envisagée :
  - lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer (déféroxamine ou déférasirox) est inefficace ;
  - lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.

#### ▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la démonstration reposant sur des études ayant un faible niveau de preuve (petits effectifs de patients, études principalement observationnelles, dont peu sont prospectives et/ou randomisées),
- la réponse partielle apportée par la bithérapie à base de FERRIPROX et DESFERAL au besoin médical identifié,

FERRIPROX en association n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FERRIPROX est important chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer (déféroxamine ou déférasirox) est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.**

### 11.1.2 En association au déférasirox (EXJADE)

- ▶ La surcharge chronique en fer peut se compliquer d'affections ayant des conséquences graves en termes de morbidité et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ▶ Ce médicament, chélateur de fer, peut être considéré comme un traitement à visée curative et préventive.
- ▶ Compte-tenu du faible nombre de patients dans l'étude retenue décrivant l'association FERRIPROX/déférasirox, son rapport efficacité/effets indésirables ne peut être établi.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Compte-tenu du faible nombre de patients dans l'étude retenue décrivant l'association FERRIPROX/déférasirox et de la contre-indication en association à d'autres chélateurs de fer mentionnée dans le RCP de EXJADE, FERRIPROX en association au déférasirox n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
  - sa faible prévalence,
  - du besoin médical partiellement couvert,
  - du faible nombre de patients dans l'étude retenue décrivant l'association FERRIPROX/déférasirox.
  - l'absence de réponse au besoin médical identifié,
- FERRIPROX en association au déférasirox n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FERRIPROX en association au déférasirox est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer (déféroxamine ou déférasirox) est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace)**

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

### En association à la déféroxamine (DESFERAL) :

Compte tenu de :

- la démonstration de supériorité de l'association FERRIPROX/déféroxamine par rapport à la déféroxamine en monothérapie sur l'augmentation du T2\* myocardique, critère d'imagerie reflétant la surcharge en fer cardiaque (critère de jugement principal),
- de l'absence de démonstration robuste d'un impact de l'association FERRIPROX/déféroxamine par rapport à la monothérapie par déféroxamine sur la survie des patients à long terme,
- de l'existence d'un besoin médical très partiellement couvert,

la Commission considère que FERRIPROX en association à la déféroxamine apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la déféroxamine en monothérapie dans la thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.

### En association au déférasirox (EXJADE) :

Sans objet

## 011.3 Population cible

La population cible de FERRIPROX en association à la déféroxamine est représentée par l'ensemble des patients atteints de bêta-thalassémie majeure et présentant une surcharge en fer associée aux transfusions sanguines pour qui :

- la monothérapie sous déféroxamine sera inefficace,
- la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital justifiera qu'on y remédie de manière rapide et efficace.

Compte-tenu de la faible prévalence de la maladie, la population cible est estimée à partir des données actualisées issues du registre national des patients thalassémiques mais non publiées à ce jour.

Parmi ces patients, ceux susceptibles de recevoir une intensification du traitement et de passer sous bithérapie selon les recommandations<sup>39</sup> et avis d'expert, sont les patients présentant un des trois critères suivants : ferritinémie >2500 µg/L, IRM hépatique anormale, IRM cardiaque anormale.

Selon avis d'expert, le nombre actualisé de patients bêta-thalassémiques majeurs transfusés régulièrement et sous traitement chélateur en monothérapie en 2017, inclus dans le registre, serait de 365 patients.

Par l'analyse de ces données, il a été identifié 47 patients présentant une ferritinémie >2500 µg/L dont 30 actuellement non traités par association de chélateurs et susceptibles de l'être ainsi qu'environ 30 patients présentant des IRM cardiaque ou hépatique anormales avec un taux de ferritine ≤ 2500 µg/L.

D'après avis d'expert, la population-cible de FERRIPROX en association à la déféroxamine serait au maximum d'environ 100 patients.

**La population-cible incidente estimée de FERRIPROX en association à la déféroxamine serait entre 60 et 100 patients.**

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande l'inscription de FERRIPROX sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, en plus de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités sollicitée par le laboratoire.

---

<sup>39</sup> Kwiatkowski J.L. Management of transfusional iron overload – differential properties and efficacy of iron chelating agents. [J Blood Med](#). 2011; 2: 135–149

# 013 ANNEXE 1 : ETUDES REFERENCES REALISEES AVEC L'ASSOCIATION DEFERIPRONE-DEFEROXAMINE ISSUES DE LA REVUE DE LA LITTERATURE

1. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. <i>Br J Haematol.</i> 1998 Nov ; 103(2):361-4.
2. Balveer K., Pyar K., Wonke B. et al. Combined oral and parenteral iron chelation in beta thalassaemia major. <i>Med J Malaysia.</i> 2000 Dec ; 55 :493-7
3. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M et al. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. <i>Br J Haematol.</i> 2003 Apr; 121 (1):187-9.
4. Gomber S., Saxena R, Madan N. Comparative efficacy of desferrioxamine, deferiprone and in combination on iron chelation in thalassemic children. <i>Indian Pediatr.</i> 2004 Jan;41(1):21-7.
5. Athanassiou-Metaxa M., Kousi A., Hatzipantelis E.S et al. Combined chelation therapy with deferiprone and desferrioxamine in ironoverloaded b-thalassaemia patients <i>Haematologica</i> 2004; 89:(4) 55-6
6. D'Angelo E, Mirra N, Rocca A et al. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone: a new protocol for iron chelation in thalassaemia. <i>J Pediatr Hematol Oncol.</i> 2004 Jul;26(7):451-3.
7. Alymara V(1), Bourantas D, Chaidos A, et al. Effectiveness and safety of combined iron-chelation therapy with deferoxamine and deferiprone. <i>Hematol J.</i> 2004; 5 (6):475-9.
8. Origa R, Bina P, Agus A et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassaemia major. <i>Haematologica</i> 2005; 90:1309-14.
9. Kattamis A, Ladis V, Berdousi H et al. Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferoxamine: a 12-month trial. <i>Blood Cells Mol Dis.</i> 2006 Jan-Feb;36:21-5.
10. Ha SY, Chik KW, Ling SC et al. A randomized controlled study evaluating the safety and efficacy of deferiprone treatment in thalassaemia major patients from Hong Kong. <i>Hemoglobin.</i> 2006 ; 30:263-74.
11. Daar S, Pathare AV. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in beta thalassaemia major patients with transfusional iron overload. <i>Annal of Hematology</i> , 2006;85:315-9.
12. Peng CT, Wu KH, Wu SF et al. Deferiprone or deferoxamine vs. combination therapy in patients with beta-thalassaemia major: a case study in Taiwan. <i>Hemoglobin.</i> 2006;30:125-30.
13. Kolnagou A, Kontoghiorghes GJ. Effective combination therapy of deferiprone and deferoxamine for the rapid clearance of excess cardiac IRON and the prevention of heart disease in thalassaemia. <i>The Protocol of the International Committee on Oral Chelators.</i> <i>Hemoglobin.</i> 2006 ; 30 : 239-49.
14. Farmaki K, Angelopoulos N, Anagnostopoulos G et al. Effect of enhanced iron chelation therapy on glucose metabolism in patients with b-thalassaemia major. <i>Br J Haematol</i> , 2006; 134:438-44.
15. Christoforidis A, Perifanis V, Athanassiou-Metaxa M. Combined chelation therapy improves glucose metabolism in patients with beta-thalassaemia major. <i>Br J Haematol.</i> 2006; 135(2):271-2
16. Christoforidis A, Zevgaridou E, Tsatra I et al. "Urinary iron excretion in young thalassemic patients receiving combined chelation treatment with deferoxamine and deferiprone." <i>J Pediatr Hematol Oncol.</i> ,2007; 29:598-601.
17. Eshghi. P. Complications of Combined Treatment with deferiprone and Desferrioxamine in Thalassemic Patients. <i>Iran J Med Sci</i> , 2007
18. Aydinok Y., Ulger Z., Nart D. et al. A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassaemia major. <i>Haematologica</i> 2007; 92:1599-606.
19. Tsironi M, Assimakopoulos G, Polonofi K et al. Effects of combined deferiprone and deferoxamine chelation therapy on iron load indices in beta-thalassaemia. <i>Hemoglobin.</i> 2008;32 : 29-34.
20. Kolnagou A, Economides C, Eracleous E et al. Long term comparative studies in thalassaemia patients treated with deferoxamine or a deferoxamine/deferiprone combination. Identification of effective chelation therapy protocols. <i>Hemoglobin.</i> 2008;32 : 41-7.
21. Zareifar S, Jabbari A, Cohan N, Haghpanah S. Efficacy of combined desferrioxamine and deferiprone versus single desferrioxamine therapy in patients with major thalassaemia. <i>Arch iran med</i> , 2009;12:488-91.
22. Ha SY, Mok AS, Chu WC et al. A practical chelation protocol based on stratification of thalassemic patients by serum ferritin and magnetic resonance imaging cardiac T2*. <i>Hemoglobin.</i> 2009;33 :323-31.
23. Maggio A, Vitrano A, Capra M et al. Long-term sequential deferiprone-deferoxamine versus deferiprone alone for thalassaemia major patients: a randomized clinical trial. <i>Br J Haematol.</i> 2009;145 : 245-54.
24. Economou M, Printza N, Teli A et al. Renal dysfunction in patients with beta-thalassaemia major receiving iron chelation therapy either with deferoxamine and deferiprone or with deferasirox. <i>Acta Haematol.</i> 2010;123:148-52.

25. Ricchi P, Ammirabile M, Spasiano A et al. Combined chelation therapy in thalassemia major with deferiprone and desferrioxamine: a retrospective study. <i>Eur J Haematol.</i> 2010
26. Tsiapras D, Fragatou S, Farmaki K et al. Effect of combined chelation therapy with deferiprone and deferoxamine on left ventricular diastolic function in adult beta-thalassemia major patients. <i>Hemoglobin.</i> 2010 Jun;34:210-20
27. Kolnagou A, Kleanthous M, Kontoghiorghes GJ Reduction of body iron stores to normal range levels in thalassaemia by using a deferiprone/deferoxamine combination and their maintenance thereafter by deferiprone monotherapy. <i>Eur J Haematol.</i> 2010 Nov;85 :430-8
28. Tamaddoni A., Ramezani MS. Comparison between Deferoxamine and Combined Therapy with Deferoxamine and Deferiprone in Iron Overloaded Thalassemia Patients <i>IRCMJ</i> 2010; 12(6):655-9
29. Ha SY, Mok AS, Chu WC et al. Intermediate-term evaluation of a practical chelation protocol based on stratification of thalassemic patients by serum ferritin and magnetic resonance imaging cardiac t2*. <i>Hemoglobin.</i> 2011;35 :199-205
30. Kolnagou A, Kleanthous M, Kontoghiorghes GJ. Efficacy, compliance and toxicity factors are affecting the rate of normalization of body iron stores in thalassemia patients using the deferiprone and deferoxamine combination therapy. <i>Hemoglobin.</i> 2011;35 :186-98.
31. Cassinerio E, Roghi A, Pedrotti P et al. Cardiac iron removal and functional cardiac improvement by different iron chelation regimens in thalassemia major patients. <i>Ann Hematol.</i> 2012 Sep;91:1443-9.
32. Mirbehbahani N, Jahazi A, Rahim Abad HH The effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on serum ferritin level of beta-thalassemic patients. <i>Hematology.</i> 2012 May;17 :183-6.
33. Shahvazian N., Hashemi A., Farahzadi MH. et al. Combined Therapy with Deferiprone and Desferrioxamine as Compared to Desferasirox on Ventricular Function in Thalassemia Major Patients. <i>Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology,</i> 2012; 2:103-108.
34. Porter JB , Wood J, Olivieri N. et al. Treatment of heart failure in adults with thalassemia major: response in patients randomised to deferoxamine with or without deferiprone. <i>Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance</i> 2013, 15:38
35. Songdej D, Sirachainan N, Wongwerawattanakoon P et al. Combined chelation therapy with daily oral deferiprone and twice-weekly subcutaneous infusion of desferrioxamine in children with $\beta$ -thalassemia: 3-year experience. <i>Acta Haematol.</i> 2015 133:226-36.
36. Elalfy MS, Adly AM, Wali Y et al. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron-overloaded young beta thalassemia major patients. <i>Eur J Haematol.</i> 2015; 95:411-20.

# 014 ANNEXE 2 : TABLEAU DES MODIFICATIONS DE RCP DE FERRIPROX 500 MG ET 1000 MG COMPRIMES PELLICULES ET FERRIPROX 100 MG/ML SOLUTION BUVABLE

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur du 26 mai 2016
<p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b>            Ferriprox est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure et pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.</p>	<p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b>            Ferriprox <b>en monothérapie</b> est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chez les patients présentant une thalassémie majeure <b>lorsque le traitement chélateur en cours</b> est contre-indiqué ou inadapté.             Ferriprox associé à un autre chélateur (voir rubrique 4.4) est indiqué chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace (voir rubrique 4.2).</p>
<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b>            [...]</p>	<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b>            [...] <b>Ajustements de la dose lors de l'utilisation avec d'autres chélateurs du fer</b>            Chez les patients pour qui la monothérapie est inadaptée, Ferriprox peut être utilisé avec de la déféroxamine à la dose standard (75 mg/kg/jour) sans dépasser 100 mg/kg/jour.            Dans le cas d'insuffisance cardiaque liée au fer, Ferriprox à 75-100 mg/kg/jour doit être ajouté au traitement à la déféroxamine. Il convient de consulter le résumé des caractéristiques du produit de la déféroxamine.            Il n'est pas conseillé d'utiliser de manière concomitante plusieurs chélateurs du fer chez les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 500 µg/l en raison du risque d'une élimination excessive de fer. [...]</p>
<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</b>            [...]</p>	<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</b>            [...] <b>Utilisation conjointe d'autres chélateurs du fer</b>            Le recours à un traitement combiné doit être considéré au cas par cas. La réponse au traitement doit être évalué périodiquement et la survenue d'événements d'effets indésirables étroitement surveillée.            Des décès et des situations menaçant le pronostic vital (provoqués par l'agranulocytose) ont été signalés dans des cas d'utilisation conjointe de déféprone et déféroxamine. Il n'est pas recommandé d'avoir recours à un traitement combiné avec la déféroxamine lorsque la monothérapie avec l'un des chélateurs est adéquate ou lorsque le taux de ferritine sérique descend en</p>

	<p>dessous de 500 µg/l. Il n'existe que peu de données disponibles concernant l'utilisation combinée du Ferriprox et du déférasirox et il convient d'être très prudent lorsqu'une telle combinaison est envisagée.</p>
<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</b>  <del>[...]Aucune interaction entre la déféripone et d'autres médicaments n'a été signalée. Cependant, dans la mesure où la déféripone se lie aux cations métalliques, il existe une possibilité d'interactions entre la déféripone et les médicaments dépendant de cations trivalents tels que les antiacides à base d'aluminium. Par conséquent, l'ingestion concomitante d'antiacides à base d'aluminium et de la déféripone n'est pas recommandée. [...]</del></p>	<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</b>          [...]Etant donné que la déféripone se lie aux cations métalliques, il existe une possibilité d'interactions entre la déféripone et les médicaments dépendant de cations trivalents tels que les antiacides à base d'aluminium. Par conséquent, l'ingestion concomitante d'antiacides à base d'aluminium et de la déféripone n'est pas recommandée.[...]</p>
<p><b>4.8 Effets indésirables</b>          [...]</p>	<p><b>4.8 Effets indésirables</b>          [...]Le profil d'innocuité du traitement combiné (déféripone et déféroxamine) observé lors des essais cliniques, de l'expérience post-commercialisation et dans la littérature publiée correspond à celui constaté pour la monothérapie.          Les données sur l'innocuité provenant des essais cliniques (1343 années-patients d'exposition à une monothérapie au Ferriprox et 244 années-patients d'exposition au Ferriprox et à la déféroxamine) indiquent des différences statistiquement significatives (<math>p &lt; 0.05</math>) concernant l'incidence des effets indésirables selon la Classification par Système-Organe pour les « affections cardiaques », « affections musculo-squelettiques et systémiques » et « affections du rein et des voies urinaires ». Les incidences des « affections musculo-squelettique et systémiques » et les « affections du rein et des voies urinaires » étaient plus faibles sous traitement combiné qu'en monothérapie, tandis que l'incidence des « affections cardiaques » était supérieure sous traitement combiné qu'en monothérapie.          Le taux plus élevé des « affections cardiaques » relevé durant un traitement combiné par rapport à la monothérapie était peut-être lié à une incidence plus importante d'affections cardiaques préexistantes chez les patients ayant reçu le traitement combiné. Une surveillance attentive des événements cardiaques chez les patients sous traitement combiné est nécessaire (voir rubrique 4.4).          Les incidences des effets indésirables relevées chez 18 enfants et 97 adultes sous traitement combiné montrent aucune différence significative entre les deux groupes d'âge, si ce n'est l'incidence de l'arthropathie (11,1 % chez les enfants et 0% chez les adultes <math>p=0,02</math>). L'évaluation du taux de réactions pour 100 années-patients d'exposition a indiqué que seul le taux de diarrhée était plus important chez les enfants (11,05) que chez les adultes (2,01, <math>p=0,01</math>). [...]</p>
<p><b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b>          [...]  <i>Effets pharmacodynamiques</i>          Les études cliniques ont démontré que la Ferriprox favorise l'excrétion de fer, une dose de 25 mg/kg trois fois par jour étant capable d'empêcher la</p>	<p><b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b>          [...]  <i>Effets pharmacodynamiques</i>          Les études cliniques ont démontré que la Ferriprox favorise l'excrétion de fer, une dose de 25 mg/kg trois fois par jour étant capable d'empêcher la</p>

progression de l'accumulation de fer, telle qu'évaluée par le taux de ferritine sérique, chez les patients atteints de thalassémie dépendants des transfusions sanguines. Cependant, le traitement chélateur est susceptible de ne pas protéger contre des lésions organiques induites par le fer.

#### *Efficacité et sécurité clinique*

[...]

progression de l'accumulation de fer, telle qu'évaluée par le taux de ferritine sérique, chez les patients atteints de thalassémie dépendants des transfusions sanguines. Les données issues de la littérature publiée concernant les études sur le bilan de fer des patients atteints de thalassémie majeure montrent que l'utilisation du Ferriprox conjointement avec la déféroxamine (administration des deux chélateurs dans la même journée, que ce soit en même temps ou à la suite, par exemple, le Ferriprox le jour et la déféroxamine la nuit), entraîne une plus grande excrétion de fer que l'utilisation d'un médicament seul. Les doses de Ferriprox lors de ces études allaient de 50 à 100 mg/kg/jour et les doses de déféroxamine de 40 à 60 mg/kg/jour. Cependant, le traitement chélateur est susceptible de ne pas protéger contre des lésions organiques induites par le fer.

#### *Efficacité et sécurité clinique*

[...]Un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo a évalué l'effet du traitement concomitant Ferriprox et déféroxamine chez les patients présentant une thalassémie majeure, ayant précédemment été traités par une chélation standard en monothérapie à base de déféroxamine par voie sous-cutanée et avec une surcharge cardiaque en fer légère à modérée (T2\* myocardique de 8 à 20 ms). À la suite de la randomisation, 32 patients ont reçu la déféroxamine (43,4 mg/kg/jour, 5 jours par semaine) et du Ferriprox (75 mg/kg/jour) et 33 patients ont reçu de la déféroxamine en monothérapie (34,9 mg/kg/jour, 5 jours par semaine). Après un an du traitement à l'étude, il a été constaté chez les patients sous traitement chélateur concomitant une réduction significative de la ferritine sérique (1574 µg/l à 598 µg/l avec le traitement concomitant contre 1379 µg/l à 1146 µg/l avec la déféroxamine en monothérapie, p<0.001), une réduction plus importante de la surcharge en fer du myocarde, comme en témoigne l'augmentation du IRM T2\* (11,7 ms à 17,7 ms avec une thérapie concomitante contre 12,4 ms à 15,7 ms avec la déféroxamine en monothérapie, p=0,02) et une réduction plus importante de la concentration de fer dans le foie, également évaluée par l'augmentation de IRM T2\* (4,9 ms à 10,7 ms avec le traitement concomitant contre 4,2 ms à 5,0 ms avec la déféroxamine en monothérapie, p< 0.001).

L'étude LA37-1111 a été menée afin d'évaluer les effets d'une dose unique thérapeutique de défériprone (33 mg/kg) et d'une dose suprathérapeutique (50 mg/kg) par voie orale sur la durée de l'intervalle QT chez des sujets sains. L'écart maximal entre les moyennes des moindres carrés de la dose thérapeutique et du placebo était de 3,01 msec (95 % de la LSC unilatérale : 5,01 msec), et de 5,23 msec (95 % de la LSC unilatérale : 7,19 msec) pour l'écart maximal entre la dose suprathérapeutique et le placebo. Il a été conclu que Ferriprox ne prolongeait pas de manière significative l'intervalle QT.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 juillet 2006

**FERRIPROX 500 mg, comprimés pelliculés**  
**FI/100 (CIP : 365 762-8)**

**Laboratoires CHIESI**

Défériprone

liste I  
inscrit aux collectivités

Date de l'A.M.M. européenne : 25 août 1999, modifiée le 22 novembre 2004

Motif de la demande : modifications mineures du R.C.P. concernant les rubriques indications thérapeutiques et conditions de prescription et de délivrance.

Dont acte.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## RCP antérieur

### 1. DENOMINATION

FERRIPROX 500 mg, comprimés pelliculés

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ~~ou s'accompagne d'une toxicité sévère.~~

### 8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste 1.

~~Médicament réservée à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie.~~

## RCP après modification du 22 novembre 2004

### 1. DENOMINATION

FERRIPROX 500 mg, comprimés pelliculés

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

FERRIPROX est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure et pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.

### 8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste 1.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

**AVIS DE LA COMMISSION**

**12 avril 2000**

**FERRIPROX 500 mg, comprimé pelliculé**  
**Flacon de 100**

**Lab. CHIESI S.A.**

Défériprone

Liste I

Médicaments réservé à l'usage hospitalier  
Prescription réservée aux spécialistes en hématologie

Date de l'AMM européenne : 25 août 1999

Caractéristiques de la demande : inscription Collectivités

# I - CARACTERISTIQUES DU MÉDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

## Principe actif

Défériprone

## Originalité

FERRIPROX 500 mg (défériprone), comprimé pelliculé, est un nouveau chélateur du fer. Il s'agit de la première spécialité offrant une alternative de recours au DESFERAL 500 mg (déféroxamine) dans la population strictement limitée des patients présentant une thalassémie majeure.

La thalassémie majeure est une maladie orpheline.

## Propriétés pharmacodynamiques

Le principe actif est la défériprone (3-hydroxy-1,2-diméthylpyridin-4-one), un ligand bidenté qui se lie au fer selon un rapport molaire 3 :1.

Les essais cliniques ont démontré que la défériprone favorise l'excrétion du fer et peut éviter la progression de l'accumulation de fer évaluée par la ferritinémie chez les patients thalassémiques dépendants des transfusions. Toutefois, ce traitement chélateur risque de ne pas protéger des lésions organiques induites par le fer.

## Indication

Traitement de la surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure et pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou s'accompagne d'une toxicité sévère.

## Posologie

L'initiation du traitement par défériprone et sa conduite sont du ressort exclusif de médecins expérimentés dans le traitement de la thalassémie.

La défériprone est administrée par voie orale à raison de 25 mg/kg trois fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 75 mg/kg. La posologie par kilogramme de poids corporel doit être calculée au demi-comprimé le plus près. Se reporter au tableau des posologies ci-dessous. Il n'est pas recommandé d'utiliser des doses supérieures à 100 mg/kg/jour en raison du risque potentiellement accru d'effets indésirables.

Les données disponibles sont limitées quant à l'utilisation de la défériprone chez les enfants âgés de 6 à 10 ans, et aucune donnée ne se rapporte à l'administration de la défériprone chez des enfants de moins de 6 ans. En raison de la nature des effets indésirables graves susceptibles d'être associés à l'usage de la défériprone, tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. Une certaine prudence doit être exercée chez les patients ayant une neutropénie initiale et qui présentent une insuffisance rénale ou des altérations fonctionnelles hépatiques.

Tableau des posologies :

Poids corporel (kg)	Dose unitaire en mg (3 fois/jour)	Nombre de comprimés (3 fois/jour)	Dose quotidienne totale (mg)
20	500	1,0	1 500
30	750	1,5	2 250
40	1 000	2,0	3 000
50	1 250	2,5	3 750
60	1 500	3,0	4 500
70	1 750	3,5	5 250
80	2 000	4,0	6 000
90	2 250	4,5	6 750

## II - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

### Classement dans la classification ATC :

V	:	Divers
03	:	Tous autres médicaments
A	:	Tous autres médicaments
C	:	Chélateurs du fer
02	:	Défériprone

### Classement dans la nomenclature ACP :

V	:	Divers
C7	:	Intoxications
P1	:	Antidotes

**Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence et, le cas échéant, produits à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus :**

- Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas d'autre médicament chélateur du fer indiqué en deuxième intention dans le traitement de la surcharge en fer des thalassémies majeures.

- Médicaments à même visée thérapeutique

DESFERAL 500 mg, poudre pour solution injectable

### III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Analyse des essais cliniques sur le médicament et des données comparatives

Il est difficile de mener des études méthodologiquement correctes chez ces malades. Trois études évaluant l'efficacité et la tolérance ont été fournies. Les résultats présentés ici sont critiquables.

#### **Efficacité**

- ◆ Une étude comparant l'efficacité du déféripone versus déféroxamine (DFO) dans la thalassémie majeure (LA-01) :

Essai randomisé, ouvert, en parallèle, avec 71 patients (35 sous déféripone, 36 sous déféroxamine), comparant déféripone (25 mg/kg, 3 fois par jour, toutes les 8 heures) à déféroxamine (50 mg/kg, 4-7 fois par semaine par voie SC lente).

La durée d'étude prévue était de 3 ans mais elle a été clôturée prématurément au cours de la 3<sup>ème</sup> année par la firme en raison du non respect du protocole par l'investigateur principal.

- 40/71 patients ont eu 24 mois de traitement,
- 6/71 patients ont eu 12 mois de traitement,
- 25/71 patients ont eu moins d'un mois de traitement.

Critères d'évaluation :

- ferritine sérique (tous les 3 mois),
- concentration du fer hépatique (tous les ans).

L'efficacité du déféripone est globalement inférieure à celle de la déféroxamine (DFO).

- ◆ Une étude ouverte sur le déféripone (75 mg/kg/j) dans la thalassémie majeure (LA-02) :

Etude multicentrique : 183 patients thalassémiques majeurs, régulièrement transfusés, âgés de plus de 10 ans. L'étude a duré un an (162/183 patients ont terminé l'étude).

L'efficacité n'a porté que sur les variations trimestrielles de ferritine. Il apparaît :

- une stabilisation relative des taux de ferritine chez les patients qui avaient initialement une ferritinémie < 2 500 ng/ml,
- une amélioration chez les patients qui ne suivaient pas correctement le traitement par DFO et avaient donc des ferritinémies initiales élevées.

Il faut noter l'absence de suivi de la concentration hépatique en fer.

- ◆ Une étude à long terme chez des patients intolérants à la DFO (traitement compassionnel LA-03) :

25 patients inclus. L'étude a duré 6 ans.

Cette étude semble montrer que, sur plusieurs années d'utilisation du déféripone, la ferritine tend à diminuer, de même que le fer hépatique. Cependant, la chute des effectifs (13/25 patients après 2 ans, 8/25 après 3 ans, 3/25 après 5 ans) rend les conclusions peu assurées.

## **Tolérance**

Les principaux effets indésirables sont :

- **agranulocytoses** (incidence estimée : 1,2 %) ;
- neutropénies (6,5 %) ;
- arthropathies (9 à 38 % suivant les études) ;
- effets gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements) ;
- élévation des transaminases (10 %).

## **Service médical rendu**

La thalassémie majeure est une pathologie orpheline grave. La surcharge en fer est la conséquence directe des transfusions régulières réalisées chez les patients thalassémiques afin de contrôler le taux d'hémoglobine. Elle conduit à des manifestations d'hémochromatose, avec comme organes cibles le foie, les glandes endocrines et surtout le cœur. L'atteinte cardiaque détermine le pronostic des patients ; l'âge moyen de décès sans traitement chélateur est 17 ans.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/tolérance dans cette indication est moyen.

Cette spécialité est un traitement de deuxième intention.

Il n'existe pas d'alternative par voie orale.

Le niveau de service médical rendu de cette spécialité est important.

## **Amélioration du service médical rendu**

FERRIPROX 500 mg, comprimé pelliculé, apporte une amélioration du service médical rendu majeure (niveau I) par rapport à l'absence de traitement de recours **lorsque la déféroxamine est contre-indiquée ou s'accompagne d'une toxicité sévère chez les patients présentant une thalassémie majeure.**

## **Stratégie thérapeutique recommandée**

La Commission rappelle que l'indication de FERRIPROX est strictement limitée et souligne que la commodité d'emploi de ce médicament ne doit en aucun cas occasionner une substitution systématique au DESFERAL chez les patients thalassémiques.

Le risque est réel car le traitement par DESFERAL est extrêmement contraignant (4 à 7 perfusions sous-cutanées lentes, c'est-à-dire durant toute la nuit, par semaine) et souvent mal suivi.

L'utilisation du déféprone n'est pas justifiée dans les autres indications du DESFERAL.

## **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans toutes les indications et posologies de l'AMM.