

Doc. PTR n.54 relativo a:

DEFERASIROX

Rev. gennaio 2015
Rev. luglio 2008
Rev. aprile 2008
Settembre 2007

Deferasirox

La presente scheda integra la precedente di luglio 2008 con la valutazione della CRF della seguente indicazione terapeutica:

- **EXJADE è indicato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro che richiede terapia chelante quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata in pazienti con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti di età pari e superiore a 10 anni**

La descrizione delle evidenze e le conclusioni della CRF per tale indicazione terapeutica sono riportate a pag.4.

Non è stata condotta una revisione della letteratura disponibile né è stato rivisto il parere formulato dalla CRF per le indicazioni terapeutiche valutate precedentemente e già incluse in PTR che di seguito si riportano:

- **EXJADE è indicato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (≥ 7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati) in pazienti con beta talassemia major di età pari e superiore a 6 anni.**
- **EXJADE è indicato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata nei seguenti gruppi di pazienti:**
 - in pazienti con altre anemie,
 - in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni,
 - in pazienti con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni non frequenti (< 7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati).

Trattamento di riferimento disponibile

La deferoxamina rappresenta la terapia di riferimento per il trattamento del sovraccarico di ferro in varie condizioni patologiche. A seconda del carico di ferro, viene somministrata da 3 a 7 volte a settimana per via endovenosa o sottocutanea lenta (8-12 ore di somministrazione) e ciò può rappresentare un problema in termini di compliance e anche di efficacia. Altro farmaco già disponibile e utilizzabile per os è il deferiprone, indicato solo nel trattamento dell'accumulo di ferro nei pazienti affetti da talassemia maggiore quando la terapia con deferoxamina è controindicata o non adeguata.

Trattamento dell'accumulo di ferro in pazienti con talassemia trasfusione-dipendente

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Lo studio principale (aperto, randomizzato) è stato condotto su 586 pazienti affetti da β -talassemia (di età superiore a 2 anni) ed ha paragonato deferasirox vs deferoxamina nel trattamento del sovraccarico di ferro post-trasfusionale. L'obiettivo primario è stato dimostrare la non-inferiorità del deferasirox rispetto alla deferoxamina in termini di abbassamento della concentrazione epatica di ferro (LIC – *liver iron concentration*) misurata tramite biopsia epatica e/o *magnetic susceptometry by superconducting quantum interference device* (SQUID). L'analisi principale svolta su tutti i pazienti non ha dimostrato la non-inferiorità del deferasirox rispetto alla deferoxamina.

Da una analisi post-hoc di questo studio si evidenzia che nel sottogruppo di pazienti con concentrazione di ferro epatico ≥ 7 mg Fe/g di peso secco trattati con deferasirox (20 e 30 mg/kg) o deferoxamina (da 35 a ≥ 50 mg/kg), sono stati raggiunti i criteri di non inferiorità. Tuttavia nei pazienti con concentrazione di ferro epatico < 7 mg Fe/g di peso secco trattati con deferasirox (5 e 10 mg/kg) o deferoxamina (da 20 a 35 mg/kg), non è stata stabilita la non inferiorità a causa dello squilibrio della dose dei due chelanti.

Per maggiori dettagli si rimanda all'EPAR¹.

Sicurezza

Dopo la commercializzazione del farmaco, in pazienti trattati con deferasirox sono stati riportati casi di insufficienza epatica, alcuni ad esito fatale. Non è possibile escludere il ruolo di deferasirox come fattore contribuente o aggravante. Si raccomanda di controllare transaminasi sieriche, bilirubina e fosfatasi alcalina prima dell'inizio del trattamento, ogni 2 settimane durante il primo mese di terapia e poi mensilmente. Qualora vi sia un aumento persistente e progressivo dei livelli delle transaminasi sieriche non attribuibile ad altre cause, il trattamento con deferasirox deve essere interrotto. In pazienti in trattamento con deferasirox, inclusi bambini e adolescenti, sono stati segnalati casi di ulcera ed emorragia a carico del tratto gastrointestinale superiore.

In pazienti trattati con deferasirox sono stati segnalati casi di tubulopatia renale (sindrome di Fanconi). Se vi sono anomalie nei livelli dei marker della funzione tubulare e/o se necessario da un punto di vista clinico possono essere prese in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento.

Le nuove informazioni derivano da un'analisi dei dati attualmente disponibili conseguente alla revisione periodica della sicurezza del medicinale. A seguito dell'acquisizione di tali informazioni, sono state aggiornate alcune sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della specialità a base di deferasirox⁶.

Conclusioni

Le evidenze ad oggi disponibili per il deferasirox sono limitate e non permettono di stabilire un ruolo in terapia rispetto alla deferoxamina e, soprattutto, al deferiprone con cui manca un confronto diretto. In aggiunta, il prezzo del nuovo farmaco risulta estremamente superiore rispetto ai congeneri già in commercio. Ad esempio, considerando un dosaggio di deferoxamina compreso tra 20 e 40 mg/kg die in un soggetto di 70 kg, il costo giornaliero è compreso tra 20 e 40 € (nel caso del deferiprone al dosaggio di 75 mg/kg die il costo è di 30 €) contro gli oltre 116 € previsti per il deferasirox considerando una dose giornaliera di 20 mg/kg die.

I dati di efficacia attualmente disponibili confermano la deferoxamina come farmaco di prima scelta nel trattamento del sovraccarico marziale e il deferiprone come alternativa nei pazienti con beta talassemia major. Pertanto, il deferasirox può essere utilizzato limitatamente al trattamento del sovraccarico di ferro nelle seguenti condizioni:

- a) nella talassemia major come ulteriore alternativa alla deferoxamina in caso di scarsa compliance o tossicità e al deferiprone in caso di tossicità;
- b) nelle altre forme di anemia, come alternativa alla deferoxamina in caso di scarsa compliance o tossicità.

In ogni caso l'uso del deferasirox è vincolato alla compilazione della scheda di prescrizione CRF che documenti la situazione clinica che ha richiesto il ricorso a questo farmaco. Le schede di prescrizione saranno oggetto di monitoraggio regionale ai fini di una rivalutazione delle presenti conclusioni.

Bibliografia

1. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/exjade/H-670-en6.pdf>
2. Gettermann N, Porter J, Lopes LF, et al. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. Hematol Oncol Clin North Am 2005; 19 (supplement 1): 18-25.
3. Greenberg PL, Baer MR, Bennet JM, et al. Myelodysplastic syndromes: clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Cancer Network 2006; 4: 58-77.
4. Vardiman JW, Harris NL, Bruning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100 (7): 2292-2302
5. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndrome classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol 2005; 23 (30): 7594-7603.
6. http://www.agenziafarmaco.it/REGISTRAZIONE_FARMACO/registrazione_farmaco051.html

Documento approvato nella seduta della CRF del 13 settembre 2007

Documento revisionato nella seduta della CRF del 17 aprile 2008

Documento revisionato nella seduta del 17 luglio 2008

Indicazione terapeutica valutata dalla CRF nella seduta del 22 gennaio 2015

EXJADE è indicato anche per il **trattamento del sovraccarico cronico di ferro** che richiede terapia chelante quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata in **pazienti con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti** di età pari e superiore a 10 anni.

Evidenze disponibili per la nuova indicazione terapeutica

L'efficacia del deferasirox nel trattamento del sovraccarico di ferro in pz con sindromi talassemiche non trasfusione dipendenti è stata valutata nello studio THALASSA, RCT in doppio cieco verso placebo di Fase II, della durata di un anno. Lo studio ha confrontato l'efficacia di due differenti regimi di deferasirox (dosi iniziali di 5 e 10 mg/kg/die, 55 pazienti in ogni braccio) rispetto al placebo (56 pazienti di età ≥ 10 anni). L'esito primario di efficacia era la variazione della concentrazione epatica di ferro (LIC) rispetto al basale dopo 12 mesi di trattamento. Uno dei parametri secondari di efficacia era la variazione della ferritina sierica tra il basale e il quarto trimestre. Alla dose iniziale di 10 mg/kg/die, deferasirox si è dimostrato più efficace sia del placebo che del dosaggio inferiore nel ridurre gli indicatori del ferro corporeo totale. In media, la concentrazione epatica di ferro è diminuita di 3,80 mg Fe/g/peso secco nei pazienti trattati con deferasirox (dose iniziale di 10 mg/kg/die) e aumentata di 0,38 mg Fe/g/peso secco nei pazienti trattati con placebo. In media, la ferritina sierica è diminuita di 202 $\mu\text{g/l}$ nei pazienti trattati con deferasirox (dose iniziale di 10 mg/kg/die) e aumentata di 81 $\mu\text{g/l}$ nei pazienti trattati con placebo. Una riduzione assoluta della LIC ≥ 3 mg Fe/g/peso secco tra il basale e la 52esima settimana, è stata raggiunta nell'11% e 56% dei pazienti trattati con placebo e deferasirox (dose iniziale di 10 mg/kg/die).

Lo studio di estensione ad un anno ha confermato la maggiore efficacia del deferasirox alla dose di 10 mg/Kg/die.

Deferasirox mostra un profilo di sicurezza simile al placebo.

Il numero di pz con età tra 10-18 anni (21 pz) con talassemia non trasfusione-dipendente arruolati nello studio era troppo basso per trarre conclusioni in questa coorte. Pertanto, l'Azienda dovrà presentare all'EMA i risultati di studi condotti in uno o più sottogruppi di pz > 10 anni per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro che richiede terapia chelante.

Al momento mancano studi di confronto verso deferoxamina e deferiprone.

Conclusioni

Nei pazienti con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti e sovraccarico di ferro ed età ≥ 10 anni, il deferasirox può rappresentare una valida alternativa terapeutica alla deferoxamina dal momento che quest'ultimo risulta essere gravato da maggiore tossicità e una complessa gestione terapeutica (somministrazione in pompa).

Pertanto la CRF esprime parere favorevole all'inclusione in PTR della nuova indicazione terapeutica del deferasirox.

Bibliografia

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000670/WC500138928.pdf
2. Ali T. Taher, John Porter, Vip Viprakasit, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Blood, 2 August 2012, Volume 120, Number 5
3. Ali T. Taher, John Porter, Vip Viprakasit, et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study Ann Hematol (2013) 92:1485–1493