

**DEFERASIROX**

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DEFERASIROX ATC V03AC03  
(EXJADE®)**

**Presentata da :**

- Componente Commissione Prontuario Terapeutico Regionale
- Commissione Prontuario Terapeutico Provinciale Sanluri

**Per le seguenti motivazioni :**

Efficacia nella terapia ferro-chelante cronica dei pazienti talassemici. Non inferiorità rispetto alla terapia standard costituita dalla Desferoxamina ma migliore compliance da parte dei pazienti per la sua formulazione orale e miglioramento della qualità di vita dal momento che la desferoxamina richiede somministrazioni per infusione continua di 10-12 ore al giorno. Farmaco caratterizzato da un'elevata biodisponibilità orale con un'emivita di 8-16 ore e possibilità di monosomministrazione giornaliera. Buon profilo di tollerabilità

**INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA**

Il sovraccarico di ferro è conseguenza di diverse patologie e può condurre allo sviluppo di danni d'organo e ad un'aumentata mortalità. Nell'organismo umano la quantità delle riserve corporee di ferro è mantenuta normalmente tra i 200 e i 1500 mg (nell'uomo, il ferro depositato è pari a circa 13 mg per kg di peso corporeo e nella donna circa 5 mg/kg) attraverso un adeguato adattamento dell'assorbimento intestinale del ferro, poiché non esiste alcun meccanismo specifico di eliminazione del ferro in eccesso<sup>1</sup>. Negli individui normali, i meccanismi di controllo riducono progressivamente l'assorbimento del ferro man mano che aumentano i depositi.

La talassemia major e l'anemia sideroblastica sono le due patologie più studiate per il sovraccarico di ferro derivante dalla somministrazione ripetuta di trasfusioni di sangue e/o ad un'alterata produzione dei globuli rossi (eritropoiesi inefficace). In quest'ultima condizione i globuli rossi non giungono a maturazione completa e muoiono prima di entrare nel circolo. Il ferro contenuto nei globuli rossi si accumula nell'organismo, mentre l'anemia che ne deriva stimola l'assorbimento del ferro a livello intestinale determinando un'accumulo. La trasfusione di sangue permette la sopravvivenza di pazienti con queste forme di anemia severa, ma determina un drammatico sovraccarico di ferro a carico di cuore, fegato ed apparato endocrino, con lo sviluppo di gravi complicanze.



## DEFERASIROX



### STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La Deferoxamina rappresenta da circa 40 anni lo standard terapeutico, per rimuovere l'eccesso di ferro dall'organismo. L'impiego della deferoxamina è limitato dalla sua breve emivita che implica ripetute somministrazioni con infusioni di 8-12 ore per 5-7 giorni la settimana. Gli effetti collaterali limitano la compliance del paziente che spesso abbandona la terapia per la gravità degli effetti avversi (disturbi della visione e dell'udito, irritazione locale nella sede di iniezione, disturbi gastro-intestinali, alterazioni della funzionalità epatica e renale, ipotensione, shock, aritmie cardiache, vertigini, convulsioni, crampi muscolari, febbre).

Il Deferiprone è un chelante somministrabile per via orale e indicato per l'utilizzo in pazienti con beta-talassemia di età > 6 anni, in cui il trattamento con deferoxamina risulti inadeguato o sia controindicato<sup>2</sup>. Le limitazioni di impiego sono in parte dovute alla limitata disponibilità dei dati di efficacia e sicurezza, in parte alla possibile insorgenza di neutropenia ed agranulocitosi che richiede una conta settimanale dei neutrofili.



### INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni terapeutiche registrate:

1. Trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni ( $\geq 7$  ml/kg/mes di globuli rossi concentrati) in pazienti con  $\beta$ -talassemia major di età pari e superiore ai sei anni
2. Trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto ad 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 fra 2 e 5 anni
  - In pazienti con  $\beta$ -talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto ad emotrasfusioni non frequenti (< 7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati).

#### Modalità di somministrazione:

La dose giornaliera iniziale raccomandata è:

- **10 mg/kg** per i pazienti che non necessitano di ridurre i livelli corporei di ferro e che stanno anche ricevendo meno di 7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati (circa <2 unità/mese per un adulto)
- **20 mg/kg** di peso corporeo, che si assumono come standard di riferimento.
- **30 mg/kg** per i pazienti che necessitano di ridurre livelli corporei elevati di ferro e che stanno anche ricevendo più di 14 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati (circa >4 unità/mese per un adulto)
- Non sono raccomandate dosi superiori a 30 mg/kg perché vi è solo un'esperienza limitata con dosi superiori a questo livello.

## DEFERASIROX

Per quanto riguarda la dose di mantenimento, si raccomanda di monitorare la ferritina sierica ogni mese e di aggiustare la dose, se necessario, ogni 3-6 mesi, sulla base dell'andamento dei valori della ferritina sierica. Gli aggiustamenti della dose possono essere effettuati in intervalli compresi tra 5 e 10 mg/kg e devono essere adattati alla risposta e agli obiettivi terapeutici del singolo paziente (mantenimento o riduzione del carico di ferro). Se la ferritina sierica scende costantemente sotto 500 mg/l, deve essere considerata la possibilità di interrompere il trattamento.



### EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA:

Lo studio registrativo è un trial multicentrico randomizzato e controllato, condotto in aperto, che ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità di deferasirox vs deferoxamina in pazienti beta talassemici con sovraccarico marziale<sup>3</sup>. Sono stati arruolati 586 pazienti con età  $\geq$  di 2 anni che sono stati randomizzati 1:1 a deferoxamina (n=290) e deferasirox. (n=296). L'end point primario era quello di dimostrare la non inferiorità (i margini sono stati individuati in  $\pm 15\%$  nella "per protocol population for the primary efficacy analysis" -PP1- con n= 276 per deferasirox e n= 277 per deferoxamina) del nuovo trattamento rispetto all'attuale standard terapeutico (deferoxamina). Il parametro per misurare l'efficacia dei due trattamenti è stato individuato nella concentrazione epatica di ferro (Liver Iron Content), misurata mediante biopsia epatica dopo un anno di trattamento. L'endpoint primario di efficacia non è stato raggiunto nella popolazione complessiva dello studio (PP1). I dati sono stati ri-analizzati, senza specificare a priori il sottogruppo su cui dimostrare la non inferiorità. Quest'ultima è stata dimostrata nel sottogruppo di pazienti analizzato per protocol, con valori basali di LIC  $\geq 7$ mg di Fe per g di fegato (in peso secco), trattati con deferasirox 20 o 30 mg/kg/die (percentuale di successo=58,5%, p=0.022) ma non è stato, comunque, confermato nella popolazione analizzata secondo intention to treat.

L'end point secondario era quello di valutare le variazioni dei livelli di ferritina sierica durante la terapia chelante, il bilancio del ferro trasfusionale, il profilo di tollerabilità e la sicurezza d'impiego.

Gli eventi avversi<sup>5</sup> hanno interessato l'apparato gastrointestinale nel 42,6% dei pazienti trattati con deferasirox vs il 31,4% del gruppo trattato con deferoxamina. Sono stati riscontrati problemi cutanei (22% vs 15,5%), problemi epatobiliari (4,7% vs 1,7%), problemi psichiatrici (4,7% vs 3,4%). Altri effetti avversi si sono manifestati con maggior frequenza nel gruppo trattato con deferasirox: dolore addominale (13,9% vs 9,7%), diarrea (11,8% vs 7,2%) nausea (10,5% vs 4,8%) aumento della creatinina (11,1% vs 0%) (cfr pg 36 e seguenti<sup>5</sup>). In questo studio il profilo di tollerabilità del nuovo farmaco è risultato peggiore rispetto al trattamento con deferoxamina.

Successive valutazioni post marketing hanno riportato casi di insufficienza renale acuta<sup>6</sup>. In alcuni casi sono stati riportati disturbi uditivi (diminuzione dell'udito) ed oculari (cataratte).

Due studi di fase due multicentrici e randomizzati, condotti in aperto, hanno valutato:

- la sicurezza e l'efficacia del deferasirox somministrato a dosi ripetute, in pazienti adulti e pediatrici (n=195) con anemia falciforme e sovraccarico di ferro dovuto a trasfusioni<sup>7</sup>. L'endpoint principale era valutare gli

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### DEFERASIROX

effetti sulla LIC misurata mediante con la metodica SQUID dopo un anno di trattamento, sui livelli di ferritina sierica e sul bilancio del ferro trasfusionale. La somministrazione di deferasirox ha comportato una riduzione statisticamente significativa dei livelli di LIC rispetto al basale nella popolazione generale ( $p < 0.001$ ). La riduzione riscontrata è stata simile a quella osservata nel braccio deferoxamina.

→ L'efficacia e la tollerabilità di deferasirox in pazienti ( $n=71$ ) adulti affetti da talassemia e sovraccarico di ferro<sup>8</sup>. In questo studio sono state riscontrate riduzioni della LIC comparabili nei bracci trattati con deferasirox 20 mg/kg/die e deferoxamina. Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati e nessun paziente ha sospeso il deferasirox per eventi avversi.



#### VALUTAZIONE COMPARATIVA CON L'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Lo studio clinico principale comparativo randomizzato e controllato<sup>3</sup> che doveva dimostrare la non inferiorità di deferasirox su deferoxamina non ha raggiunto l'end point primario nella popolazione complessiva, ma solo in un sottogruppo particolare che non era stato specificato a priori. Il profilo di rischio del farmaco non si è dimostrato migliore rispetto allo standard terapeutico e segnalazioni post marketing hanno rilevato eventi avversi gravi di insufficienza renale.



#### VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Il farmaco è in grado di offrire vantaggi di compliance (grazie alla forma farmaceutica orale) ma non di efficacia.



#### VALUTAZIONE COMPARATIVA DEI COSTI:

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITA'	CLASSE	PREZZO AL PUBBLICO
Deferasirox	EXJADE 28 cpr, 125 mg	H / OSP 2	€ 271,00
Deferasirox	EXJADE 28 cpr, 250 mg	H / OSP 2	€ 542,17
Deferasirox	EXJADE 28 cpr, 500 mg	H / OSP 2	€ 1.084,36
Deferoxamina	DESFERAL 10 fl, 500 mg	H / OSP 2	€ 60,82
Deferoxamina	DESFERAL 2g/20 ml	H / OSP 2	€ 24,31
Deferiprone	FERRIPROX 100 cpr, 50 mg	H / OSP 2	€ 262,33

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### DEFERASIROX


Costo annuo di terapia per un paziente di circa 70 kg (i costi sono stati calcolati considerando le unità posologiche disponibili nel mercato)

PRINCIPIO ATTIVO	DOSE/DIE	COSTO ANNUO <sup>^</sup>	COSTO ANNUO <sup>*</sup>
Deferasirox	20 mg/kg	€ 23.489	€ 38.872,23
Deferasirox	30 mg/kg	€ 36.301	€ 56.538,50
Deferoxamina	20mg/kg	€ 2.156	€ 6.659,79
Deferoxamina	40mg/kg	€ 6.035	€ 11.362,45
Deferiprone	75 mg/kg	6.075	€ 9.575,04

<sup>^</sup>Costo ex factory/ospedaliero

<sup>\*</sup>Costo prezzo al pubblico

Espressione circa l'inserimento in PTR :      

 = proposta di inserimento **accolta**

#### Per le seguenti motivazioni:

Il deferasirox non ha dimostrato al momento un'efficacia superiore alla deferoxamina, che mantiene il rapporto costo-efficacia più favorevole, ma in considerazione della via di somministrazione, orale invece che endovena, che potrebbe migliorare la qualità della vita dei pazienti talassemici, la Commissione inserisce il farmaco nel PTR.

E' necessario precisare inoltre che, i risultati degli studi sono validi per una particolare tipologia di pazienti (valori basali di LIC  $\geq 7$ mg di Fe per g di estratto secco di fegato), e non si ritengono facilmente trasferibili nella pratica clinica.

Il nuovo farmaco dovrà essere inoltre sottoposto ad un monitoraggio intensivo, avendo cura di segnalare tutte le reazioni avverse riscontrate, in osservanza delle regole della farmacovigilanza. Particolare attenzione dovrà essere prestata per i valori della creatinina per via delle crescenti segnalazioni di insufficienza renale acuta.

# SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

## DEFERASIROX

### BIBLIOGRAFIA

1. Finch CA, Huebers H: Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* 1982, 306(25):1520-1528;
2. Ferriprox®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
3. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Aphase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia *Blood*, 1 May 2006 - Volume 107, Number 9;
4. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana serie generale n° 85 del 12/04/2007;
5. Scientific Discussion about deferasirox – documento ufficiale EMEA - pp. 1-52 anno 2006;
6. Riassunto delle caratteristiche del prodotto – Scheda EMEA paragrafi 4.4 e 4.8;
7. Vichinsky E. et al.: A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease *Br J of Haematol* 2006;136: 501-8;
8. Piga A., et al.: Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006; 91: 873-80.