

Deferasirox, un chelante orale nel trattamento del sovraccarico di ferro

Deferasirox, an oral chelator in the treatment of iron overload

I. Portioli *

Arcispedale "Santa Maria Nuova", Reggio Emilia

KEY WORDS

Chelator
Iron overload
Liver iron concentration

Summary **BACKGROUND** Deferasirox is a once-daily oral iron chelator developed for treating iron overload complicating long-term transfusion therapy in patients with diseases such as beta-thalassemia and myelodysplastic syndromes. Iron overload can damage the liver, pancreas and the heart. Deferoxamine, the only other drug approved for iron chelation, can prevent these effects but requires parenteral administration. Deferasirox has been approved after a one-year, open-label trial in patients ≥ 2 years old with beta-thalassemia and transfusional hemosiderosis randomized to once-daily oral 5, 10, 20, 30 mg/kg/day in comparison of subcutaneous deferoxamine 20-60 mg/mg/kg/day x 5/week. **CONCLUSIONS** Deferasirox 20-30 mg/kg/day produced reductions in liver iron concentration (LIC) similar to those with deferoxamine. Adverse effect of deferasirox (increases of serum creatinine and aminotransferases), including the gastrointestinal ones, are similar but more frequent than those occurring with deferoxamine. Information is lacking on the effects of deferasirox on cardiac iron and cardiac dysfunction which is the most serious complication of transfusional iron overload.

Deferasirox è un agente chelante orale che è stato recentemente approvato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro (Fe) dovuto a trasfusioni di sangue (emosiderosi trasfusionale).

Il carico di ferro

Nel soggetto normale i depositi di Fe sono mantenuti in un range di 200-1.500 mg da un continuo aggiustamento dell'assorbimento intestinale; un meccanismo di feedback blocca l'assorbimento quando i depositi crescono [1].

L'aumento netto, patologico, delle entrate di Fe nel corpo è riconducibile a due meccanismi generali:

- un difetto primario nella regolazione del bilancio ferrico, come si ha nell'emocromatosi ereditaria in cui il Fe è assorbito in eccesso in conseguenza di un suo eccessivo trasferimento dalle cellule intestinali al sangue;
- un meccanismo secondario, l'*emosiderosi*, legato a una delle condizioni ematologiche che realizzano un'eritro-

poiesi inefficace o, evento di gran lunga più frequente, all'eccessiva somministrazione parenterale di Fe oppure alla sua ingestione fuori misura.

I pazienti con anemie croniche – come i portatori di talassemia *major* o di anemia sideroblastica o di rare anemie congenite quali la falcemia o di sindromi mielodisplastiche – hanno necessità, per avere una migliore qualità di vita e aumentare la propria sopravvivenza, di regolari trasfusioni di sangue. Il sovraccarico di Fe che ne deriva, *emosiderosi*, comincia a dare segni istologici manifesti dopo che sono state trasfuse 10-20 unità di globuli rossi lavati, equivalenti a un apporto di circa 2-5 g di Fe elementare [2]. Dati recenti indicano che, paradossalmente, in queste condizioni risulta aumentato anche l'assorbimento intestinale del Fe [3].

L'eccesso di Fe, depositato nei tessuti viscerali sotto forma di emosiderina (Fe insolubile) [2] determina un danno progressivo, soprattutto a cuore, fegato, pancreas e agli organi endocrini. Una volta che la capacità della transferrina di legare il Fe è superata, la quota di Fe libero, non legato, altamente tossica, può anche catalizzare la formazione di radicali idrossilici liberi estremamente reattivi (*Reactive Oxygen Species*, ROS) che danneggiano le membrane cellulari e denaturano le molecole proteiche.

Le conseguenze del mancato trattamento di un sovraccarico di Fe sono molteplici. Nel fegato, in assenza di sintomi

* Corrispondenza:

Italo Portioli, Arcispedale "Santa Maria Nuova",
Palazzo Rocca-Saporiti, via Murri 7, 42100 Reggio Emilia,
e-mail: Italo.Portioli@asmn.re.it

clinici, già entro 1-2 anni dall'inizio di trasfusioni regolari si può mettere in evidenza un aumento del Fe di deposito (*Liver Iron Concentration*, LIC). Anche ghiandole endocrine e cuore sono molto sensibili all'azione negativa del Fe: ne risultano ipogonadismo, diabete e ipertrofia cardiaca. Il danno cardiaco da Fe, in assenza di dati diretti su biopsia miocardica, è parametrato sulla concentrazione di Fe a livello del fegato (la ricordata LIC): in pazienti talassemici un aumentato rischio di malattia cardiaca da accumulo di Fe si realizza con una LIC > 15 mg Fe/g di peso secco o – più semplicemente – con una ferritina serica > 2.500 µg/L [4]. Il danno cardiaco si esprime prevalentemente con aritmie, ma approda presto allo scompenso congestizio; da solo esso è responsabile della maggior parte della mortalità precoce dei pazienti con sovraccarico di Fe [5].

La terapia a oggi

Il trattamento del sovraccarico trasfusionale di Fe consiste nella terapia di chelazione (chelante) del Fe. I chelanti del Fe mobilizzano il Fe tissutale formando complessi stabili, solubili, che sono escreti con le feci e/o le urine.

Più di 40 anni di esperienza clinica con la deferoxamina (DFO) parenterale hanno permesso di assodare che una terapia di chelazione ben condotta riduce l'incidenza di complicazioni ferro-indotte, quali diabete e cardiopatie, e la mortalità correlata [6,7]. Tuttavia la DFO ha due svantaggi: una breve emivita e una biodisponibilità orale scarsissima. Il trattamento raccomandato è perciò l'infusione sottocutanea per 8-12 ore, per 5-7 giorni la settimana, con il risultato che, per effetto di una chelazione adeguata, la sopravvivenza migliora; tuttavia l'inconveniente è che un gran numero di pazienti trattati, da un terzo a una metà, non si adegua a questo tipo di terapia [8-10]. A causa del disagio e del forte impegno che essa comporta, per di più in pazienti giovani come sono in prevalenza i portatori di anemie congenite, la compliance con la DFO è bassa.

L'esigenza di un farmaco attivo per via orale, efficace e tollerato è persino ovvia, ma le molecole candidate latitano. In Canada e in alcuni Paesi europei – tra cui l'Italia – è stato usato un chelante orale del Fe, il deferiprone in compresse da somministrare 3 volte al giorno. Il deferiprone è registrato solo per i soggetti beta-talassemici scarsamente responsivi alla DFO o nei quali la DFO è controindicata. In questi pazienti il deferiprone è in grado di ridurre il Fe intraepatico (LIC) [11], ma è discussa la sua efficacia a lungo termine [12]. È riportato anche che il deferiprone sarebbe più efficace della DFO nel proteggere dal danno cardiaco [13], però i dati in proposito sono aneddotici. Con il deferiprone vi è poi il problema degli effetti collaterali gravi: l'agranulocitosi (1% dei trattati), che comporta un controllo settimanale dei leucociti, il peggioramento della fibrosi epatica, la comparsa di un'artropatia specifica [14].

I confronti tra DFO e deferiprone sono basati in prevalenza su studi retrospettivi [12,13,15-18] e portano a conclusioni deboli; si attende che studi prospettici ben disegnati

forniscano conclusioni credibili. Una terapia di combinazione DFO + deferiprone si è dimostrata avere un'efficacia addizionale (non sinergica) in pazienti che non avevano risposto in misura soddisfacente alla DFO o al deferiprone da soli [18-22], ma l'associazione fa cadere l'intento pratico primario di questo tipo di terapia, che è quello di evitare la somministrazione sottocutanea (di DFO) quasi quotidiana.

Il deferasirox

Il deferasirox (ICL 670) appartiene a una nuova classe di chelanti del Fe tridentati, il bis-idrossifenil-triazolo N-sostituito [1,2,4] (Fig. 1), con un'alta specificità per il Fe: due molecole di deferasirox legano un atomo di Fe formando un complesso solubile che è escreto con le feci (la DFO è un chelante esadentato, troppo grande per poter essere assorbito dall'intestino). In modelli animali l'efficienza della chelazione oscilla tra il 25 e il 27%; nel ratto, il deferasirox è da 4 a 5 volte più efficace della DFO nel promuovere l'escrezione di Fe epatico.

Altri studi animali e alcuni modelli *in vitro* indicano che a livello cardiaco la mobilizzazione del Fe è più limitata [23,24]; su questo dato ritorneremo.

Il deferasirox ha anche una bassa affinità per lo zinco e il rame di cui, nell'uomo, abbassa i livelli ematici, ma il senso clinico di questo effetto non è chiaro [25]. Negli studi di tossicologia animale anche il deferasirox, come i chelanti di altre classi, provoca nefropatia tubulare renale e cataratta.

Studi clinici sul deferasirox

Il deferasirox è disponibile in compresse dispersibili da 125, 250 e 500 mg. Uno studio clinico di fase I [26] ha confermato che il farmaco è ben tollerato a dosi orali singole sino a 80 mg/kg. La metabolizzazione è in prevalenza per glicuronazione seguita da escrezione epatobiliare nelle feci. L'emivita plasmatica è di 11-19 ore e ciò permette la somministrazione una volta al giorno, che è poi quella adottata negli studi clinici. La biodisponibilità del defera-

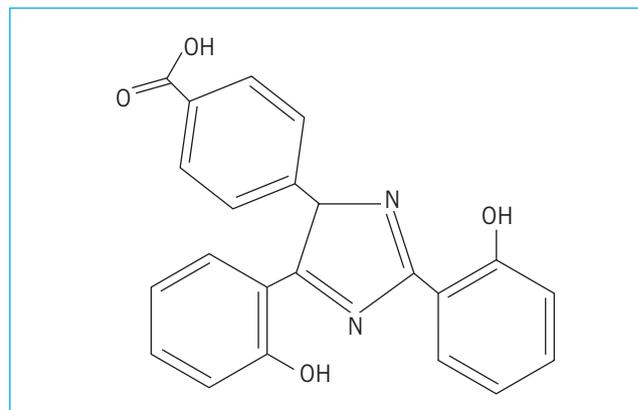


Figura 1 Struttura molecolare del deferasirox

sirox è aumentata quando è assunto vicino ai pasti: a stomaco vuoto, mezz'ora prima dei pasti principali.

Non sono state studiate eventuali interazioni o incompatibilità del deferasirox con altri farmaci. Tuttavia, data la riferita metabolizzazione per glicuronazione, non si può escludere una riduzione della sua concentrazione plasmatica quando lo si somministra insieme a induttori degli enzimi uridin-glicuronil-transferasi (UGT) come rifampicina, fenobarbital o fenitoina. Si raccomanda di non somministrarlo insieme ad antiacidi contenenti alluminio o ad altri chelanti, in particolare del Fe.

Uno studio di farmacodinamica a breve termine su 24 adulti con talassemia [8] aveva dimostrato che l'escrezione è dose-dipendente ed è molto bassa; infatti alle dosi di 10, 20 e 40 mg/kg è all'incirca, rispettivamente, di 0,13, 0,34 e 0,56 mg/kg/die.

Lo studio clinico pilota [27], su 586 pazienti di età media di 17 anni (range 2-53 anni), è durato un anno. Esso ha confrontato, in un trial di fase III, 296 pazienti talassemici trattati con il deferasirox e 290 trattati con DFO, partendo dall'ipotesi di non inferiorità del deferasirox rispetto alla DFO. End-point primario era il mantenimento o la riduzione del Fe intraepatico (LIC). La LIC veniva calcolata nell'84% dei pazienti con la biopsia epatica o, nei pazienti in cui questa era controindicata, con la tecnica non invasiva della susceptometria magnetica, usando uno strumento di interferenza di quanti che fornisce valori di Fe che sono circa la metà di quelli forniti dalla biopsia. End-point secondari dello studio erano i livelli di ferritinemia e il bilancio netto di Fe corporeo.

Il calcolo delle dosi di deferasirox da somministrare è stato effettuato seguendo un algoritmo preciso: 5-10 mg/kg/die era la dose di "mantenimento" per i pazienti che partivano da una LIC bassa; 20 mg/kg per i pazienti con carico di LIC medio e 30 mg/kg per quelli con carico di LIC alto. La scelta di queste dosi teneva conto di studi precedenti [8] in cui si era anche visto che 20 mg/kg/die di deferasirox riducevano la LIC in misura uguale a 40 mg/kg di DFO × 5 giorni la settimana; il rapporto approssimato di dose efficace (in mg/kg) tra deferasirox e DFO era dunque 1:2.

Risultati

In entrambi i bracci dello studio, nei pazienti con LIC alta (≥ 7 mg di Fe/g di peso secco), il trattamento produceva consensuali riduzioni significative di LIC, ferritinemia e del bilancio netto del Fe corporeo. Il calo della LIC, end-point primario dello studio, non era però raggiunto in tutta la popolazione; i pazienti che prima dell'ingresso nello studio avevano una LIC bassa (da 2 a 7 mg Fe/g di peso secco di fegato), e che avevano raggiunto tale favorevole risultato con la DFO, erano lasciati allo stesso dosaggio di DFO, mentre i pazienti paralleli del braccio deferasirox a bassa LIC erano trattati, seguendo l'algoritmo, con i dosaggi bassi di deferasirox. Si veniva così a realizzare un rapporto di dosaggio deferasirox/DFO di 1:4, del tutto sfavorevole al

deferasirox e questo, presumibilmente, ha favorito il deferasirox impedendo di raggiungere la non inferiorità rispetto alla DFO. La percentuale di successo complessiva sulla LIC era molto inferiore con il deferasirox che con la DFO (52,9% vs 66,4% rispettivamente) e, scomponendo i risultati in base al livello di partenza della LIC, emerge che nei pazienti con una LIC di partenza bassa (< 7 mg Fe/g di peso secco), e che quindi avevano assunto meno deferasirox, la percentuale di risposta al deferasirox, in termini di calo di LIC, era meno della metà (40,0%) in confronto a quella ottenuta con la DFO (82,8%). Ciò spiega come non si sia raggiunto l'end-point programmato.

Un altro problema importante sollevato da qualche autore [28,29] è se il deferasirox riesca a determinare una riduzione del contenuto di Fe a livello del cuore. Vi è chi [28] addirittura ha proposto che il Fe che il deferasirox mobilizza dal fegato possa essere ridistribuito al cuore e peggiorarne la condizione. Certamente, la misura stessa degli effetti della terapia con il deferasirox sul danno cardiaco da Fe è problematica. È intuitivo che il calcolo dei depositi epatici di Fe (LIC), misura di efficacia dei ferro-chelanti universalmente adottata, non è altrettanto valido per il monitoraggio complessivo di chelazione in quanto non riflette in modo accurato i depositi di Fe di organi diversi dal fegato, e segnatamente del cuore [3]. Ciò anche se la complicanza cardiaca più temuta – lo scompenso di cuore – e il diabete sono associati ai livelli estremi di peso secco di Fe nel fegato, oltre i 15 mg di Fe/g di peso secco [6,30].

La stessa considerazione vale se ci si riferisce alla ferritinemia. Un aumento di sopravvivenza, la cui più incisiva responsabile è la tenuta cardiaca, è stato correlato con una ferritinemia portata a livelli < 2.500 ng/mL [7] con la terapia chelante, ma si tratta pur sempre di "correlazioni". Gli studi diretti sul contenuto miocardico di Fe, sulle sue conseguenze e sulla possibilità di modificarlo sono difficoltosi e i dati in proposito sono precari, e per ora affidati a isolati abstract. Porter *et al.* [31] hanno riportato gli effetti del deferasirox sul contenuto in Fe del miocardio, valutato come T2-star (T2*) – una misura di imaging di risonanza magnetica (RMN) inversamente proporzionale al contenuto in Fe del miocardio –, in un subset di 23 pazienti, ripresi da due studi clinici [27,32]. In essi il deferasirox aumentava T2* sino al valore normale e il dato era significativo ($p = 0,013$). Per converso, 8 pazienti trattati con la DFO mostravano sì un aumento di T2*, ma questo non era significativo ($p = 0,11$).

Sui pazienti degli stessi due studi clinici [27,32], in un'altra piccola subanalisi (17 pazienti, 10 a deferasirox e 7 a DFO) di funzione cardiaca [33], non è stata però osservata alcuna modificazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) e della frazione di accorciamento. Lo stesso, in un altro studio [29], il deferasirox non migliorava la LVEF, pur abbassando in misura significativa la ferritinemia ($p = 0,023$) e in misura altamente significativa la LIC ($p = 0,0002$).

Solo studi clinici prospettici potranno fornire risposte alla questione, che è centrale.

Impiego nelle età estreme

Bambini

In complesso [34] sono stati trattati 292 bambini di età compresa tra 2 e 16 anni, il 70% dei quali talassemici. Le aree sotto la curva dei livelli di deferasirox dei bambini sono la metà di quelle degli adulti, ma gli effetti della terapia sono simili. Non vi sono esperienze di durata superiore a un anno, per cui non si conoscono gli eventuali effetti negativi del trattamento sulla crescita staturale e sullo sviluppo sessuale. Per questo motivo la Food and Drug Administration statunitense ha richiesto un registro di monitoraggio di 5 anni su 200 bambini dai 2 ai 6 anni.

Anziani

Vi sono dati su soli 30 pazienti sopra i 65 anni, in gran parte affetti da sindrome mielodisplastica [2]. Il basso numero non permette di trarre alcuna conclusione. Di certo, tenendo conto degli effetti collaterali (si veda oltre) renali, epatici e cardiaci, anche il deferasirox deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Effetti collaterali

I dati dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) 2006 si riferiscono a 1.005 pazienti con iper-emosideremia da trasfusione trattati con deferasirox (652) o con DFO (353) per beta-talassemia, anemie rare, anemia falciforme. Il 46,7% di essi (488) erano bambini di età < 16 anni. La durata media di trattamento è stata di circa un anno. Il 40% dei pazienti è stato trattato con il dosaggio alto (30 mg/kg) sin dall'inizio della terapia.

Più dell'80% dei pazienti che negli studi clinici controllati erano in terapia o con deferasirox (85,8%) o con DFO (84,8%) sono andati incontro a eventi avversi. I più frequenti sono stati: disturbi gastrointestinali quali dolori addominali, diarrea, nausea e vomito (42,6% con deferasirox vs 31,4% con DFO); rash cutanei (22% con deferasirox vs 15,5% con DFO); disordini epatobiliari (4,7% vs 1,7%); problemi psichiatrici (4,7% vs 3,4%). In percentuale minore sono stati descritti anche febbre, cefalea, tosse. I disturbi gastrointestinali erano correlati alla dose e generalmente transitori, duravano in media 8 giorni o meno e raramente richiedevano di ridurre la dose o di sospendere il farmaco.

Anche l'aumento della creatinina era in rapporto con la dose di deferasirox, dunque più marcato nei pazienti che assumevano dosi da 20 a 30 mg/kg; nello studio di Cappellini *et al.* [27] un aumento superiore al 33% dei livelli basali in almeno due occasioni separate si osservava nel 43,9% dei casi (120/296) con il deferasirox e nell'11,4% dei casi (42/290) con la DFO. Si trattava però sempre di aumenti lievi, non progressivi, generalmente entro il range normale, mai comunque superiori al doppio dei valori normali e che – l'interpretazione di questo dato non è chiara –

erano più comuni nei pazienti che avevano i cali più drammatici di LIC e di ferritinemia. È stata effettuata una riduzione della dose di deferasirox, del 33-50%, sia nei pazienti di età > 15 anni che avevano presentato due aumenti successivi di creatininemia superiori al 33% rispetto ai valori di partenza, sia nei più giovani di 15 anni con almeno due aumenti consecutivi di creatinina maggiori del 33% e che erano anche fuori del limite superiore di creatinina considerato normale per l'età. Dato però che la creatinina si normalizzava da sola in un buon numero di entrambi i gruppi di pazienti, una riduzione effettiva del dosaggio di deferasirox veniva mantenuta solo nel 13% dei pazienti (meno giovani e più giovani): in circa un quarto di essi la creatinina ritornava ai livelli basali, mentre negli altri o rimaneva stabile o oscillava tra i livelli basali e quelli massimi raggiunti prima della riduzione di dose.

Vichinsky *et al.* [35] hanno studiato precipuamente questo effetto avverso in 195 pazienti adulti o pediatrici con anemia a cellule falciformi, partendo dal presupposto che in tale malattia spesso la funzione renale è alterata già in condizioni basali, per effetto della patologia stessa: 132 pazienti hanno assunto deferasirox e 63 DFO seguendo, dopo i primi 24 arruolati, lo stesso algoritmo di dosaggio proposto da Cappellini *et al.* [27]. Gli effetti positivi su LIC e ferritina erano simili nei due gruppi. Gli effetti collaterali più comuni da deferasirox erano quelli gastrointestinali, in genere lievi (nausea transitoria, vomito, diarrea, dolore addominale) e percentualmente superiori – come atteso – rispetto a quelli osservati nei trattati con DFO, e il rash cutaneo. Quanto alla sicurezza “renale”, end-point primario dello studio, *aumenti di creatinina* rispetto al basale sono stati osservati nel 36,4% dei trattati con deferasirox e nel 22,2% con DFO; dall'inizio alla fine del trattamento, l'aumento era mediamente di 6,30 $\mu\text{mol/L}$ con deferasirox e di 3,06 $\mu\text{mol/L}$ con DFO. Tuttavia nei due gruppi il numero di pazienti con *creatinina superiore ai valori normali* era simile: 2,3% con deferasirox e 3,2% con DFO (come del resto i reversibili aumenti di SGPT e SGOT) e anche il “ritiro” dal trattamento avveniva in percentuali uguali nei due gruppi (11% circa).

Un altro effetto collaterale importante è, sempre nello studio di riferimento citato [27], l'aumento delle transaminasi. Esso era presente in almeno due visite in 25 pazienti su 296 (8,4%) trattati con deferasirox contro i 7 su 290 (2,4%) trattati con DFO. In due pazienti trattati con il deferasirox l'epatite è stata documentata istologicamente.

Nello 0,3% dei pazienti trattati sono stati osservati perdita dell'udito e disturbi oculari, cataratta compresa, ma sono descritti anche aumento della pressione intraoculare e alterazioni retiniche (effetti collaterali simili compaiono anche con la DFO, per di più con una prevalenza maggiore, rispettivamente dell'1,7% per l'udito e dell'1,4% per la vista). Già si è detto di un possibile calo dei livelli di zinco e di rame: in percentuale sono uguali a quelli che si hanno con la DFO.

Come si è accennato, la durata dei trattamenti dei diversi trial e dell'unico studio in cui sono stati trattati dei bambini è troppo breve perché si possano documentare con sicu-

rezza gli effetti (temuti) sulla crescita staturale – che veniva valutata ogni 3 mesi e trovata normale negli studi durati un anno [27,35] – e sullo sviluppo corporeo complessivo.

Concludendo su questo punto, se si confronta il tipo di effetti collaterali di DFO e deferasirox si vede che, com'è ovvio, esso non è simile. Con il deferasirox, farmaco orale, sono più frequenti dolore addominale, nausea, vomito e diarrea, oltre al rash cutaneo. Con la DFO sono più frequenti tosse, rinofaringiti e infezioni virali. Entrambi i farmaci possono indurre cefalea e infezioni delle vie respiratorie superiori. Per entrambi, il più rilevante tra gli effetti collaterali è costituito dalle oscillazioni in aumento della creatinina – quasi sempre, peraltro, nel range normale - e questo è più frequente con il deferasirox. Nel complesso, tuttavia, non vi è una sostanziale differenza tra i due quanto a percentuale di pazienti in cui per tale motivo sia stato necessario ridurre i farmaci o sospenderli. Anche l'aumento delle transaminasi è più frequente nei trattati con il deferasirox che con la DFO.

Durante la fase di postmarketing, negli Stati Uniti sono stati riportati per il deferasirox casi di insufficienza renale acuta con esito fatale; in genere questi si presentavano in pazienti con comorbilità più o meno importanti o in cui la malattia ematologica di base era molto avanzata.

Le indicazioni di sicurezza che emergono dai dati esposti sono elementari:

- controllare la creatinina (e la proteinuria: vi sono casi di proteinuria intermittente) ogni mese e, quindi, eventualmente decidere se ridurre la terapia o sospenderla. Ciò vale per tutti i pazienti, ma è particolarmente raccomandato per pazienti con patologia renale preesistente anche di lieve entità, anziani, pazienti con comorbilità o che stiano assumendo farmaci che deprimono la funzione renale;
- controllare le transaminasi di base ogni mese e, anche qui, verificare i dosaggi;
- effettuare test audiometrici e della vista, di base e ogni anno, e verificare i dosaggi;
- i rash cutanei si risolvono da soli e raramente comportano una riduzione di dose.

Costi

Calcolando una dose media di 20 mg/kg/die in un uomo del peso di 70 kg, 4 settimane di terapia con il deferasirox costano circa 4.600 dollari; in confronto, una dose approssimativamente equivalente di DFO (40 mg/kg, 5 giorni la settimana) costa per lo stesso periodo 1.892 dollari, cui vanno però aggiunti i costi della somministrazione (aghi, cateteri, pompe di infusione) e le complicazioni legate alla terapia sottocutanea.

Un modello di analisi decisionale [36] ha potuto accertare che il trattamento con il deferasirox in pazienti naïve per DFO determina un guadagno di 4,4 anni di vita aggiustata per la qualità (*Quality-Adjusted Life Years*, QALY) per paziente, a un costo aggiuntivo di 37.516 dollari per QALY; con la DFO il QALY è di 2,7 anni, con un costo ad-

dizionale di 53.239 dollari per QALY. In definitiva, ci si aspetta che il deferasirox aumenti QALY in molte sottopopolazioni di pazienti, ma a discapito di un costo superiore rispetto alla DFO.

Per la distribuzione del farmaco, negli Stati Uniti sono state istituite procedure di approvvigionamento privilegiate tra paziente e aziende produttrici attraverso tre farmacie speciali che spediscono il medicinale direttamente a casa del paziente [2], il che accresce ulteriormente la compliance. A tutt'oggi, comunque, mancano studi farmaco-economici in grado di quantificare il vantaggio derivante da una compliance migliore.

Conclusioni

Il deferasirox rappresenta un importante passo avanti nella terapia dei pazienti ematologici che necessitano quasi di continuo di trasfusioni di sangue. Alla dose orale quotidiana di 20 mg/kg ha un'efficacia simile a 40 mg/kg di DFO in termini di capacità di ridurre la concentrazione epatica di Fe (LIC). Il deferasirox viene incontro a un'esigenza molto avvertita e reclamata da questi pazienti e cioè superare l'impegno gestionale e la sofferenza umana che derivano dall'assunzione quasi quotidiana di un chelante per via sottocutanea, come la DFO. La via orale, garantita dalla sua buona biodisponibilità (associata alla struttura triazolica "tridentata"), è un sicuro sollievo per questi pazienti, peraltro in genere giovani e attivi o ragazzi in età scolare.

Al deferasirox fanno tuttavia ombra rispetto alla DFO la maggiore percentuale di effetti collaterali: non solo di quelli – per certi versi attesi, data la via di somministrazione – a tropismo gastroenterico, ma anche degli effetti per così dire "di classe". Con il deferasirox gli aumenti di creatinina, sia pure in gran parte entro i limiti del range di normalità, sono più frequenti di quelli osservati con la DFO; altrettanto vale per le oscillazioni in aumento di transaminasi GOT e GPT e per le (rare) implicazioni psichiatriche.

I rari casi di insufficienza renale acuta, alcuni con esito fatale, descritti in fase di postmarketing scontano la coesistenza di pesanti comorbilità associate o un grado molto avanzato della malattia ematologica di fondo.

Le informazioni sugli effetti del deferasirox sui depositi cardiaci di Fe sono scarse e poco solide. Le puntiformi indicazioni positive acquisite [31] con la RMN cardiaca (in particolare l'aumento dell'indice T2*) contrastano con la mancanza di effetti favorevoli sulla frazione di eiezione e di accorciamento ventricolare. Non si può affermare che la disfunzione cardiaca da accumulo di Fe, la più seria complicazione del sovraccarico trasfusionale e la maggiore responsabile dell'incrementata mortalità da emosiderosi, sia in qualche modo modificata dal deferasirox. Va detto, inoltre, che gli studi clinici controllati hanno durata troppo breve e sono troppo poco numerosi per poter rispondere a questo problema.

Quanto al costo, i risparmi correlati al miglioramento degli outcome clinici da maggiore compliance rispetto alla

DFO sono verosimili ma attendono la verifica di studi farmacoeconomici dedicati. Di certo le preferenze dei pazienti – il 97% di loro preferisce il deferasirox alla deferoxamina [14,35] – non lasciano dubbi.

Bibliografia

- [1] Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* 1982;306(25):1520-8.
- [2] Stumpf JL. Deferasirox. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(6):606-16.
- [3] Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005;353(11):1135-46.
- [4] Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89(3):739-61.
- [5] Deferasirox (Exjade): a new iron chelator. *Med Lett Drugs Ther* 2006;48(1233):35-6.
- [6] Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994;331(9):567-73.
- [7] Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331(9):574-8.
- [8] Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2003;361(9369):1597-602.
- [9] Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 2000;355(9220):2051-2.
- [10] Cappellini MD. Overcoming the challenge of patient compliance with iron chelation therapy. *Semin Hematol* 2005;42(2 Suppl 1):S19-21.
- [11] Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, et al. Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1995;332(14):918-22.
- [12] Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. *N Engl J Med* 1998;339(7):417-23.
- [13] Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006;107(9):3733-7.
- [14] Franchini M. Recent acquisitions in the management of iron overload. *Ann Hematol* 2005;84(10):640-5.
- [15] Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003;102(5):1583-7.
- [16] Maggio A, D'Amico G, Morabito A, et al. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassaemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28(2):196-208.
- [17] Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica* 2003;88(5):489-96.
- [18] Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998;103(2):361-4.
- [19] Athanassiou-Metaxa M, Kousi A, Hatzipantelis ES, et al. Combined chelation therapy with deferiprone and desferrioxamine in iron overloaded beta-thalassemia patients. *Haematologica* 2004;89(4):ELT07.
- [20] Kattamis A. Combined therapy with deferoxamine and deferiprone. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:175-82.
- [21] Alymara V, Bourantas D, Chaidos A, et al. Effectiveness and safety of combined iron-chelation therapy with deferoxamine and deferiprone. *Hematol J* 2004;5(6):475-9.
- [22] Origa R, Bina P, Agus A, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica* 2005;90(10):1309-14.
- [23] Hershko C, Konijn AM, Nick HP, Breuer W, Cabantchik ZI, Link G. ICL670A: a new synthetic oral chelator: evaluation in hypertransfused rats with selective radioiron probes of hepatocellular and reticuloendothelial iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. *Blood* 2001;97(4):1115-22.
- [24] Wood J, Otto-Duessel M, Gonzalez I, et al. Dose-response of deferoxamine, deferiprone and ICL670 chelation therapy in a gerbil model of iron overload. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004;104(11). Abstr 3621.
- [25] Barton JC. Deferasirox Novartis. *Curr Opin Investig Drugs* 2005;6(3):327-35.
- [26] Galanello R, Piga A, Alberti D, Rouan MC, Bigler H, Sechard R. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia. *J Clin Pharmacol* 2003;43(6):565-72.
- [27] Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;107(9):3455-62.
- [28] Kontoghiorghes GJ. Effects of ICL670 (deferasirox) on cardiac iron concentrations. *Lancet* 2005;366(9488):804.
- [29] Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood* 2006;107(9):3436-41.
- [30] Kowdley KV, Kaplan MM. Iron-chelation therapy with oral deferiprone-toxicity or lack of efficacy? *N Engl J Med* 1998;339(7):468-9.
- [31] Porter JB, Tanner MA, Pennell DJ, Eleftheriou P. Improved myocardial T2* in transfusion dependent anemias receiving ICL670 (deferasirox). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005;106(11). Abstr 3600.
- [32] Porter JB, Vichinsky E, Rose C, et al. A phase II study with ICL670 (Exjade), a once-daily oral iron chelator, in patients with various transfusion-dependent anemias and iron overload. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004;104(11). Abstr 3193.
- [33] Kleinert DA, Jones E, Sison CP, Marks P, Giardina PJ. Left ventricular cardiac function during the course of a one year multicenter trial of the safety and efficacy with ICL670 5-40mg/kg/day and deferoxamine 20-60 mg/kg/day in beta-thalassemia patients with transfusional hemosiderosis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005;106(11). Abstr 3853.
- [34] Novartis Pharmaceuticals. Exjade (deferasirox) tablets for oral suspension package insert. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals, 2005.
- [35] Vichinsky E, Fischer R, Pakbaz Z, et al. Satisfaction and convenience of chelation therapy in patients with sickle cell disease (SCD): comparison between deferasirox (Exjade, ICL670) and deferoxamine. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005;106(11). Abstr 2334.
- [36] Delea TE, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi JF, Phatak PD, Coates TD. Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients: US health-care system perspective. *Pharmacoeconomics* 2007;25(4):329-42.