

Deferasirox

Quelant del ferro en pacients amb sobrecàrrega fèrrica deguda a transfusions sanguínies freqüents

Informe per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 13 / 11 / 2007 / Codi 24/07

1.- SOLICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: XXX

Servei: Servei de hematologia

Justificació de la sol·licitud: Tractament de la sobrecàrrega fèrrica crònica deguda a transfusions sanguínies:

- freqüents (≥ 7 ml/kg/mes de concentrat de hematies) en pacients amb beta talassèmia major, de edat igual o superior a 6 anys.
- Quan el tractament amb deferoxamina està contraindicat o no és adequat en els següents grups de pacients:
 - o Pacients amb altres anèmies
 - o Pacients de 2 a 5 anys
 - o Pacients amb sobrecàrrega fèrrica crònica deguda a transfusions sanguínies poc freqüents (< 7 ml/kg/mes de concentrat de hematies)

Data recepció de la sol·licitud: 21/06/2007

Autors: Juan Luis Saucedo, Juan Carlos Juárez, Lourdes Girona

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Deferasirox

Nom comercial: Exjade ®

Laboratori: Novartis

Grup terapèutic. Denominació: Agents quelant del ferro Codi ATC: V03AC03

Via d'administració: Oral

Dispensació: Diagnòstic hospitalari amb visat de inspecció, aportació reduïda

Via de registre: Centralitzat

Presentacions i preu

Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi	Cost per unitat PVP amb IVA (1)	Cost per unitat PVL amb IVA *
Comprimits dispersables 125mg	28 comp	6561034	7,40	4,44
Comprimits dispersables 500 mg	28 comp	6561041	24,60	14,76

* Aproximat, donat que no es compra

3.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

3.1 Mecanisme d'acció.

Promou l'excreció de ferro, principalment per les femtes, degut a que Deferasirox és un quelant actiu per via oral amb una gran selectivitat pel ferro (III). És un lligant tridentat que s'uneix al ferro amb alta afinitat, en una proporció 2:1

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

AEM i PS, i EMEA: Tractament de la sobrecàrrega fèrrica crònica deguda a transfusions sanguínies:

- freqüents (≥ 7 ml/kg/mes de concentrat d'hematies) en pacients amb beta talassèmia major, d'edat igual o superior a 6 anys.
- Quan el tractament amb deferoxamina està contraindicat o no és adequat en els següent grup de pacients:
 - Pacients amb altres anèmies

- Pacients de 2 a 5 anys
- Pacients amb sobrecarrega fèrrica crònica deguda a transfusions sanguínies poc freqüents (<7ml/kg/mes de concentrat de hematies)

FDA: Tractament de sobrecàrrega crònica de ferro deguda a transfusions (hemosiderosis transfusional) en pacients més grans de 2 anys

3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Dosi diària inicial:

- Dosi recomanada de 20mg/kg de pes corporal
- 30mg/kg en aquells pacients que necessitin una reducció dels nivells de ferro corporal elevats i que estiguin rebent més de 14ml/kg/mes de concentrats d'hematies (aproximadament >4 unitats/mes per a un adult)
- 10mg/kg en aquells pacients que no necessitin una reducció dels nivells de ferro corporal elevats i que estiguin rebent menys de 7ml/kg/mes de concentrats d'hematies (aproximadament <2 unitats/mes per a un adult)

Dosi de manteniment:

S'ha d'ajustar la dosi cada 3-6 mesos en base a la ferritina sèrica. Aquests reajustaments de dosi és realitzaran per etapes de 5 a 10 mg/kg, sense sobrepassar la dosi diària de 30mg/kg.

Una vegada aconseguits els nivells per sota de 500mcg/l, s'ha de considerar la interrupció del tractament

Forma de preparació i administració

Els comprimits s'han de dispersar en un got d'aigua, suc de taronja o poma. No es poden mastegar ni empassar sencers

S'ha de prendre un cop al dia, amb l'estómac buit, com a mínim 30 minuts abans de menjar

3.4 Farmacocinètica.

Deferasirox té una biodisponibilitat absoluta del 70%, una alta fixació a proteïnes plasmàtiques del 99%, majoritàriament a albúmina sèrica. Té un Vd de 14 L.

La metabolització es du a terme per glucuronidació, principalment per UGT1A1, i habitualment menys per UGT1A3. Presenta cicle enterohepàtic

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'Hospital.

Característiques comparades amb altres medicaments semblants			
Nom	Deferasirox	Deferiprona	Deferoxamina
Presentació	125mg 28comp i 500 mg 28 comp	500mg 100comp	500mg 10 vials
Indicació	Tractament de la sobrecarrega fèrrica crònica deguda a transfusions sanguínies: <ul style="list-style-type: none"> - freqüents (>= 7ml/kg/mes de concentrat d'hematies) en pacients amb beta talassèmia major, de edat igual o superior a 6 anys. - Quan el tractament amb deferoxamina esta contraindicat o no és adequat 	tractament de la sobrecàrrega de ferro en pacients amb talassèmia major quan la teràpia amb deferoxamina està contraindicada o és inadequada.	Tractament de la sobrecàrrega crònica per ferro, p. ex.: <ul style="list-style-type: none"> - hemosiderosis per transfusió, particularment en la talassèmia major, anèmia sideroblàstica, anèmia hemolítica autoimmune i altres anèmies cròniques. - hemocromatosis idiopàtica en pacients en els que la presència d'altres trastorns (p. ex. anèmia greu, hipoproteinèmia) exclogui la flebotomia. - sobrecàrrega de ferro associada a porfíria cutània tardana. Tractament de la intoxicació aguda per ferro. Tractament de la sobrecàrrega crònica per alumini en malalts amb insuficiència renal de caràcter terminal sotmesos a diàlisi contínua amb: <ul style="list-style-type: none"> - osteopatia depenent de l'alumini i/o - encefalopatia per diàlisi i/o - anèmia depenent de l'alumini.
Posologia	20mg/kg/24h. Podent variar entre 30-10 en funció de les necessitats del pacient	25mg/kg/8h (aproximat fins ½ comp) màx. 100mg/kg/dia	I.m.: 0.5-1 g/24h Infusió s.c.: 20-40 mg/kg/dia en 8-12h x 5-7 nits/setmanes en sobrecàrrega severa, ó 3-5nits/setmana en sobrecàrrega moderada (màx. 6g/dia) Infusió Iv.: 2g a 15mg/kg/h després de cada unitat de concentrat d'hematies)
Característiques diferencials	Presenta indicacions més àmplies que deferiprona i no va a presentar neutropènia ni agranulocitosis	Igual que deferasirox la via d'administració és oral, no obstant, s'ha d'administrar tres vegades al dia	La via d'administració és intramuscular, subcutània o intravenosa

4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Es disposa d'un assaig en fase III comparatiu amb desferoxamina i d'un altre assaig en fase II no comparatiu

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula 1.

Referència: Cappellini M.D et al "A phase 3 study of deferasirox (ICL), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -talassèmia" *Blood* 107, 3455-3462

-Nº de pacients: 586
 -Disseny: assaig randomitzat multinacional, fase 3 comparant deferasirox amb deferoxamina durant 1 any
 -Tractament grup actiu i tractament grup control: el grup actiu va rebre dosis de 5, 10, 20 i 30mg/kg, mentres que el grup control va rebre dosis de deferoxamina des de 20 fins 60mg/kg
 -Criteris d'inclusió: pacients de com a mínim 2 anys d'edat amb β -talassèmia i sobrecarrega crònica de ferro, deguda a transfusions sanguínies, indicat per concentració de ferro en fetge \geq 2mg Fe/g. Els pacients necessiten estar rebent 8 transfusions de sang per any
 -Criteris d'exclusió: nivells d'alanina aminotransferasa (ALT) > 250 U/L durant l'any anterior, hepatitis B crònica, hepatitis C activa, VIH positiu, creatinina sèrica per sobre el límit superior del normal, ràtio proteïna urinària-creatinina > 0.5mg/mg, síndrome nefròtic, hipertensió sistèmica incontrolada, interval QT prolongat o infecció sistèmica en 10 dies abans a la inclusió. Condicions gastrointestinals que previnguin l'absorció de medicació oral, condicions concomitants que previnguin la teràpia amb deferasirox o deferoxamina, història de toxicitat ocular relacionada amb la teràpia quelant del ferro, baixa resposta amb deferoxamina, no conformitat amb la teràpia prescrita
 -Tipus d'anàlisi: Intenció de tractar

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	Deferasirox N (296)	Deferoxamina N (290)
<i>Resultat principal</i>		
-Disminució dels valors de LIC	52,9%	66.4%
- LIC < 7mgFe/g dw	40%	82.8%
- LIC de com a mínim 7mgFe/g dw	58.6%	58.9%

LIC concentració de ferro en el fetge
dw pes sec

En quant a les variables secundàries d'estudi, s'observa en relació amb els nivells de ferritina sèrica que dosis de 5 i 10 mg/kg deferasirox incrementen els nivells, dosis de 20mg/kg els estableixen i dosis de 30mg/kg els disminueixen. La ràtio d'excreció-acumulació de ferro va ser de 1,21 +/- 0,745 per deferasirox i de 1.21 +/-0,476 per deferoxamina.

Taula 2.

Referència: Estudi 0108

-Nº de pacients: 165
 -Disseny: assaig multicèntric fase II no-comparat, obert, de 1 any de tractament
 -Tractament grup actiu i tractament grup control: el grup actiu va rebre dosis de 5, 10, 20 i 30mg/kg
 -Criteris d'inclusió: pacients amb congènit o anèmia adquirida amb sobrecarrega crònica de ferro en el que no es recomana l'administració de deferoxamina
 -Pèrdues:32 pacients
 -Tipus d'anàlisi: intenció de tractar

Resultats

Pacients amb uns nivells basal de LIC \geq 7 mg/Fe dw, van mostrar una reducció significativa de LIC (mitja +/- DS = -5.5 +/-7.37, p<0.001)

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

- El principal inconvenient trobat és la falta d'estudis comparatius entre deferasirox i deferiprona, que són les dues alternatives orals per desferoxamina.
- En el primer estudi es va observar que deferoxamina produeix una disminució dels nivells de ferro acumulats lleugerament superior a dexferasirox, que es superior en pacients que parteixen de nivells de ferro acumulat menor de 7mgFe/g dw.
- Pel que fa al segon estudi, no es va comparar pel qual no es poden valorar els resultats obtinguts. seria necessari comparar-ho amb deferiprona ,possible alternativa a dexferosamina en aquest tipus de pacients

4.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions

Deferasirox va ser avaluat en un estudi amb 184 pacients amb varies anèmies transfusió dependents (85 β -talassèmies, 47 síndromes mielodisplàsies, 30 síndromes blackfan, 22 altres anèmies, exclouent anèmia drepanocítica) en un estudi multicètric, obert, no comparatiu d'un any de durada. Les dosis de deferasirox van ser 5, 10, 20 i 30 mg/kg en funció dels nivells basals de ferro hepàtic acumulat. Va haver-hi una disminució significativa de LIC de 4.7 +/- 8.6 mg/g dw en pacients amb β -talassèmia i 3.7 mg/g dw en tots els pacients amb altres anèmies. (p<0.001). Va haver-hi una disminució dels nivells de ferritina, dosis dependent, en tots els grups.

Dosis de 20, 30 mg/Kg es van estabilitzar o disminuir LIC durant 1 any de tractament.

En un estudi fase II, multicentric, obert, amb 47 pacients (entre 20-81 anys) amb síndrome mielodisplàsica i sobrecàrrega de ferro, els quals van ser tractats amb 5, 10, 20 i 30 mg/kg de deferasirox, en funció dels nivells bases de ferro hepàtic acumulat; es va observar una disminució del LIC de 5.7 +/- 6.3 mg/g dw, i també una disminució dels nivells de ferritina dosis dependent (la mitja va ser de 267.6 +/- 2053.1 μ g/L)

5. AVALUACIÓ DE LA SEURETAT.

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

El 26% dels pacients pediàtrics i adults presenten alteracions gastrointestinals (principalment nàusees, vòmits, diarrea o dolor abdominal) i erupció cutània en un 7% dels pacients.

En el 36% dels pacients s'observa un increment de la creatinina sèrica >33%.

En el 2% dels pacients es van notificar càlculs i alteracions biliars relacionades

Es van observar elevacions de les transaminases hepàtiques en un 2% dels pacients

Es va observar amb baixa freqüència: pèrdues d'audició a altes freqüències i opacitats del cristal·lí

5.2. Seguretat. Assaigs Clínics comparatius.

Taula 2.
Referència: A. Piga 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; 91:873-880

-Nº de pacients: 71
-Disseny: assaig randomitzat multicèntric obert fase II comparant deferasirox amb deferoxamina durant 48 setmanes
-Tractament grup actiu i tractament grup control: el grup actiu va rebre dosis de 10, 20 mg/kg, mentre que el grup control va rebre dosis de deferoxamina de 40 mg/kg 5 dies per setmana
-Criteris d'inclusió: Pacients amb β -talassèmia \geq 18 anys amb hemosiderosis transfusional, que han rebut una dosi promig de deferoxamina \geq 30mg/kg 5 dies per setmana durant 4 setmanes abans del estudi, valors de ferritina sèrica de 2000-8000ng/mL i nivells de LIC de 5-15mg Fe/g dw, la mitja dels nivells post-transfusionals haurien de ser de 10.5-13.5 g/dL durant els 12 mesos abans del estudi
-Criteris d'exclusió: ALT o aspartataminotransferasa (AST) $>$ 250 U/L, aclariment de creatinina $<$ 80mL/min, hipertensió, greu de bloqueig auriculoventricular, interval QT prolongat clínicament rellevant, pacients amb tractament amb digoxina o un altre fàrmac que pugui alterar la conducció A-V, història de toxicitat ocular relacionada amb la teràpia quelant del ferro
-Pèrdues: 4 pacients (2 grups actiu i 2 grups control)
-Tipus d'anàlisi: intenció de tractar

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	Deferasirox 10mg/Kg/dia N(=24) (%)	Deferasirox 20mg/Kg/dia N (24) (%)	Deferoxamina 40mg/Kg N (23) (%)
Resultat principal			
- Algun efecte advers	100	95	91.3
- Mal d'esquena	33.3	41.7	34.8
- Tos			
- Pirèxia	20.8	41.7	17.4
- Dolor abdominal	29.2	41.7	26.1
- Rinitis	58.3	37.5	34.8
- Nàusees	29.2	37.5	26.1
- Vomits	8.3	33.3	8.7
- Abstèmia	-	33.3	8.7
- Mal de cap	12.5	29.2	17.4
- Faringitis	37.5	29.2	17.4
- Diarrea	41.7	29.2	34.8
- Dolor faringe-laríngeo	29.2	25.0	26.1
- Grip	20.8	25.0	26.1
- Conjuntivitis al·lèrgica	4.2	20.8	21.7
- Dispèpsia	-	16.7	-
- Síndrome pseudogripal	4.2	16.7	8.7
- Artràlgia	29.2	12.5	17.4
- Vertigen	16.7	8.3	13.0
- Infecció del tracte urinari	20.8	8.3	13.0
- Bronquitis	16.7	4.2	4.3
	20.8	-	4.3
Resultats secundaris d'interès			
- Disminució de LIC: Percentatge de canvi:	0.4mg Fe/g dw	2.1 mg Fe/g dw	2.0 mg Fe/g dw
(1) +/- 10% (no canvi)	25.0	18.2	19.0
(2) disminució (>10%)	45.8	72.7	76.2
(3) Augment (>10%)	29.2	9.1	4.8

La valoració global d'efectes adversos mostra que són efectes de poca importància com mal d'esquena, tos, pirèxia, dolor abdominal, rinitis, el percentatge d'efectes adversos és lleugerament superior en el grup tractat amb deferasirox. En quant als nivells de ferro s'observa una disminució similar entre la dosis de deferasirox de 20mg/kg i deferoxamina 40mg/kg

5.3. Precaucions d'ús en casos especials

Pacients amb insuficiència renal: No es recomana l'ús quan l'aclariment de creatinina estimat és inferior a 60ml/min.

Pacients amb insuficiència hepàtica: cal controlar la funció hepàtica abans del tractament i posteriorment cada mes.

Embaràs: Es Recomana no administrar durant l'embaràs excepte si fos estrictament necessari

6. AREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals.

Comparació de costos del tractament avaluat enfront altres alternatives		
	Medicament	
	Deferasirox Comp. de 125 y 500mg	Deferoxamina Vial de 500mg
Preu unitari (PVL+IVA) *	4,44 – 14,76 €	2,5 €.
Posologia *	10-30 mg / kg / dia	20-40 mg/Kg/día 5 dies / set
Cost dia	23,64 – 59,04 €	7,51 – 15,03 €
Cost tractament 28 dies	662 -1.653 €	150 – 300 €
Costs associats 28 dies **	-	(24,5 + 7) * 20 = 630 €
Cost incremental (diferencial) **** respecte la teràpia de referència	- 118€ a + 723 €	

* Per un pacient de 70 Kg

** Cost d'un cartutx i d'una connexió

6.3. Estimació del número de pacients/any candidats a l'hospital, i impacte pressupostari estimat.

Segons les dades actuals de l'hospital d'utilització de deferoxamina i desferasirox (no s'utilitza la deferiprona), es suposa un consum reduït, d'uns 5 pacients a l'any. Però la millora de les condicions d'administració del fàrmac, al passar a la via oral un tractament que fins ara requeria una perfusió subcutània o endovenosa de 8-10 hores, pot ampliar el número de pacients que es beneficiïn d'aquesta teràpia.

Amb aquestes dades, la variació pressupostaria pot passar d'un estalvi de 596 € a un increment de cost de 3.615 €

7.- AREA DE CONCLUSIONS.

7.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

Hi ha tres quelants del ferro, dos per via oral (desferasirox i deferiprona) i un per via intravenosa (deferoxamina). L'avantatge de desferasirox davant de deferiprona és que presenta una altre indicació, per al tractament de la sobrecàrrega de ferro en pacients amb beta talassèmia major, d'edat igual o superior a 6 anys, també manca d'uns dels efectes adversos de la deferiprona com és la neutropènia i agranulocitosis (5.9%) i presenta comoditat en la freqüència d'administració, que és una vegada al dia davant de tres vegades, la Deferoxamina ha demostrat tenir millors resultats en relació a la disminució del ferro acumulat, però té l'inconvenient de la via d'administració que requereix l'ús d'equips per a la seva administració.

Deferasirox s'utilitzaria per pacients joves amb síndromes mielodisplàsics i leucèmies agudes amb sobrecàrrega de ferro degudes a transfusions per a pal·liar l'anèmia; els quals presentin uns nivells de ferritina > 1500µg/L

7.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

Considerem deferasirox com una bona alternativa per a pacients en els que no estigui indicat l'ús de deferoxamina i per a pacients ambulatoris. Per els pacients ingressats, podria considerar-se l'ús de deferasirox amb un protocol d'ús que ha de presentar-se pel servei sol·licitant.

8.4 Especificar si la inclusió del fàrmac va acompanyada amb la proposta de retirada d'algun altre fàrmac.

La introducció de deferasirox provocaria un desplaçament de deferiprona

8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Cappellini M.D et al "A phase 3 study of deferasirox (ICL), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia" Blood 107, 3455-3462
2. Ellis J. "Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions" Blood 107, 3436-3441
3. Fitxa tècnica de Exjade 2006.
4. Fitxa tècnica de Deferriprox. EMEA
5. Piga et al "Randomized phase II trial of deferasimox (Exjade ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload" Haematologica 2006; 91:873-880
6. Scientific Discussion, EMEA 2007
7. VanOrden HE et al "Deferasirox – An oral agent for chronic iron overload" The Annals of Pharmacotherapy 2006; 40, 1110-1116