



G.L. Forni

Centro della Microcitemia  
e delle Anemie Congenite,  
Ospedale Gallier,  
Genova

## Deferasirox: una nuova opzione terapeutica per il trattamento del sovraccarico marziale anche in età pediatrica

Il deferasirox (Exjade<sup>®</sup>, ICL670) è un chelante orale del ferro appartenente ad una nuova classe di chelanti tridentati: I bis-idrossifenil-triazoli sostituiti.<sup>1</sup> Il farmaco si somministra in monodose giornaliera e l'eliminazione del ferro avviene prevalentemente per via fecale. L'emivita del farmaco è stata calcolata di 12-13 ore.<sup>2,3</sup> Il suo impiego è stato approvato da FDA ed EMEA come farmaco di prima linea nel trattamento del sovraccarico di ferro cronico conseguente a terapia trasfusionale in pazienti di età  $\geq 2$ aa.

L'approvazione è stata conseguente ai risultati ottenuti nei trials che hanno visto coinvolti >700 pazienti in età adulta e pediatrica affetti da sindromi talassemiche, drepanocitosi, sindromi mielodisplastiche, sindrome di Diamond-Blackfan ed altre anemie rare caratterizzate da un sovraccarico di ferro conseguente al trattamento trasfusionale cronico.<sup>5-6-7-8</sup> La dose di 20 mg/kg è risultata essere di efficacia paragonabile alla deferoxamina 40 mg/kg sotto cute per 5 giorni alla settimana nella riduzione della concentrazione di ferro epatico (LIC)<sup>5</sup> (Figura 1). Il deferasirox è risultato ben tollerato ed oltre il 97% dei partecipanti ad uno studio comparativo hanno evidenziato la loro preferenza rispetto

al trattamento precedente con deferoxamina.<sup>9</sup>

### Il farmaco

In 4 trials sono stati arruolati 434 pazienti in età pediatrica (<16aa) affetti da  $\beta$ -talassemia, drepanocitosi altre anemie trasfusioni dipendenti. Quattro anni di trattamento con Deferasirox ha mostrato complessivamente un buon profilo di sicurezza, in circa il 36% dei pazienti è stata segnalato un aumento del >33% della creatinina serica in  $\geq 2$  occasioni consecutive, talvolta al di sopra dell'intervallo di normalità. Tale aumento era dose dipendente, ma nel 33% dei pazienti il valore rientrava nei limiti di normalità senza aggiustamenti della dose. La causa di questo effetto non è stata chiarita, deve essere comunque osservata una particolare attenzione alla funzionalità renale nei primi periodi di trattamento e nei pazienti più anziani.

Complessivamente in 4 trials sono stati arruolati 434 pazienti in età pediatrica ( $\leq 16$  aa) affetti da  $\beta$ -talassemia, drepanocitosi e altre anemie trasfusioni dipendenti. In questi pazienti dopo 4 anni di trattamento con deferasirox globalmente si è riscontrata una significativa riduzione del sovraccarico di ferro misurato come livelli di

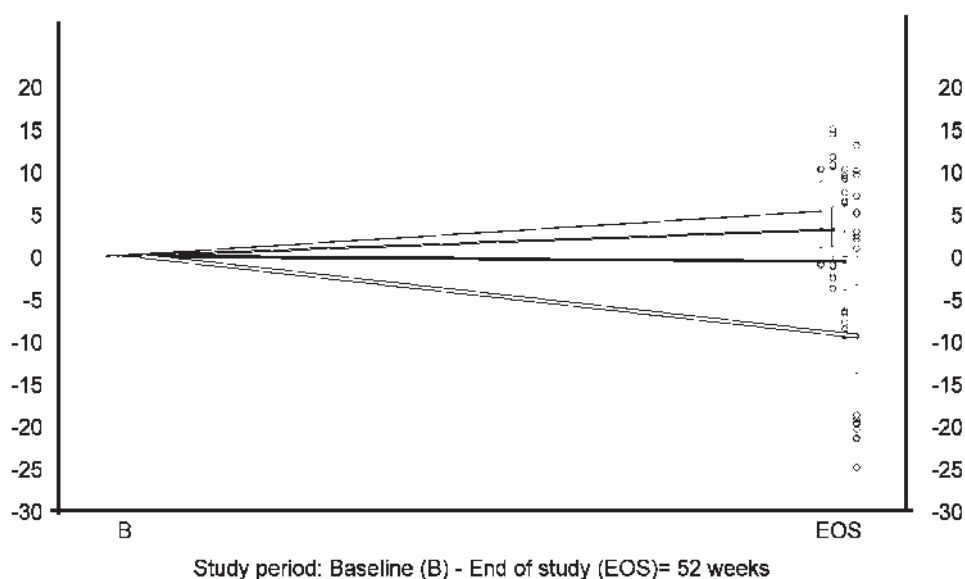


Fig. 1. Variazione della LIC dopo 52 settimane di trattamento con ICL670 e dose iniziale.

ferritina.<sup>10</sup> La riduzione è stata dose dipendente ed i dosaggi di 20-30 mg/Kg/d sono risultati più efficaci.<sup>10</sup> Dei 434 pazienti arruolati, 390 (90%) continuano a ricevere il deferasirox a 4 anni dall'inizio del trattamento.<sup>10</sup> Dei 43 che hanno sospeso il trattamento 22 per eventi avversi. Due morti non sono risultate correlate al trattamento. I più frequenti eventi avversi correlati al farmaco riguardano il vomito (n=26), nausea(n=25), dolori addominali (n=21) e rash cutaneo (n=35). Non ci sono stati casi di significativi cambiamenti nei markers di funzionalità epatica e renale, né casi di aumento progressivo della creatinina. Lo sviluppo fisico e sessuale è risultato normale in tutti i pazienti.<sup>10-11</sup>

In conclusione i dati ricavati dagli studi clinici hanno dimostrato che 4 anni di terapia con deferasirox in pazienti in età pediatrica regolarmente trasfusi hanno portato ad una riduzione statisticamente significativa del sovraccarico di ferro. La terapia è risultata ben tollerata e la dose efficace è risultata essere tra i 20-30 mg/kg/die. Anche nei pazienti in età pedia-

trica il farmaco si è dimostrato clinicamente maneggevole con un profilo di sicurezza simile a quello osservato nella popolazione globale. Non si sono evidenziate alterazioni della crescita e dello sviluppo sessuale. Un attento monitoraggio anche nella fase post-registrativa è previsto e necessario particolarmente in questo caso trattandosi di una terapia *life-long*.

## Bibliografia

1. Nick H, Acklin P, Lattmann R, et al. Development of tridentate iron chelators: from desferri-thiocin to ICL670. *Curr Med Chem* 2003; 10:1065-1076.
2. 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: 1597-1602.
3. Galanello R, Piga A, Alberti D, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusional iron overload.

4. Galanello R. Evaluation of ICL670, a once-daily oral iron chelator in a phase III clinical trial of beta-thalassemia patients with transfusional iron overload. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054:183–185.
5. Piga A, Galanello R, Forni GL, 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.
6. 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;107:3455–3462.
7. Galanello R, Piga A, Forni GL, et al. Phase II clinical evaluation of deferasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Haematologica* 2006;91:1343–1351.
8. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, et al. Deferasirox in sickle cell. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;136:501–508.
9. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. *Clin Ther* 2007;29: 909–917.
10. Piga A, Vichinsky E, Forni GL, et al. Long-term treatment with deferasirox (Exjade®, ICL670), a once-daily oral iron chelator, is effective and has a clinically manageable safety profile in pediatric patients. *ASH 2007* (Submitted).
11. Forni GL, Galanello R, Piga A. et al. Growth and sexual development in pediatric patients treated over 48 weeks with ICL670, a once-daily oral iron chelator. *ASPHO 2005*;1106.