



Legemiddelanmeldelse:

EXJADE (deferasiroks)

Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering:

Deferasiroks er et nytt legemiddel mot kronisk jernoverskudd hos pasienter som får hyppige blodoverføringer (minst 2 enheter per måned) pga beta-talassemi major, men kan også brukes ved kronisk jernoverskudd etter blodoverføringer ved andre anemier når deferoksamin (DFO) er kontraindisert eller utilstrekkelig. En daglig, oral dose på 20-30 mg/kg er dokumentert virksom i kliniske studier, mens 10 mg/kg/dag kan være tilstrekkelig hos enkelte pasienter som vedlikeholdsterapi. Barn (ned til 2 års alder) trenger ofte en høyere mg/kg-vedlikeholdsdose enn kroppsvekten tilsier. Tablettene må blandes med enten vann, eple- eller appelsinjuice før inntak. Ettersom flebotomi (årelating) bare sjelden kan anvendes hos pasienter som både har for høye jernlagre og samtidig nedsatt produksjon av røde blodlegemer, trenger slike pasienter et effektivt jernbindende preparat (kelator) for å oppnå et trygt nivå av kroppens jerninnhold. Dette betyr langvarig behandling, ettersom bare en liten andel av jernet i kroppen er tilgjengelig for slik fjerning på ethvert tidspunkt. Hittil har DFO vært/er den mest brukte jernkelator i Norge, men dette preparatet kan bare brukes som infusjoner.

Oral behandling er mer praktisk, og flere pasienter vil derfor trolig forbedre etterlevelsen. Også det oralt virksomme deferipron er registrert i Norge, men dette må inntas 3 ganger daglig, og det foreligger begrenset erfaring hos barn under 10 år og ingen data hos barn under 6 år. Deferipron kan forårsake agranulocytose og trombocytopeni, og er trolig også derfor lite brukt. I anbefalte doser er deferipron mindre virksomt enn DFO, og mindre selektivt for jern enn deferasiroks. En eventuell omstilling fra DFO til deferasiroks bør skje i et numerisk doseforhold 2:1 (dvs 40 mg DFO tilsvarer 20 mg deferasiroks).

Exjade (deferasiroks) kan være et fremskritt i behandlingen av jernoverskudd hos de pasientgruppene som godkjent indikasjon omfatter. Preparatet skal ikke brukes ved hemokromatose, hvor årelating fortsatt er anbefalt terapi.

Deferasiroks kan være nefrotoksisk (skadelig for nyrene; se ”sikkerhet og bivirkninger”); hittil er ingen effektiv metode definert for å reversere nedsatt nyrefunksjon, og seponering av preparatet var – i kliniske studier – ikke alltid tilstrekkelig. Serumkreatinin må derfor monitoreres ukentlig den første måned etter oppstart, og deretter månedlig sammen med kontroll av protein i urinen.

Praktisk veiledning for dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon er angitt i egen ramme i preparatomtalen (SPC). Deferasiroks skal ikke brukes ved kreatininclearance < 60 ml/min.

Bivirkninger fra lever og galleveier er vanlige og synes å være doseuavhengige.

Bivirkninger i lever/galleveier syntes generelt å være doseuavhengig. Kontroll av leverfunksjonen hver måned er derfor anbefalt.

Det ble registrert flere EKG-forandringer hos deferasiroks- enn hos DFO-behandlede pasienter i de kliniske studiene, men i de fleste tilfeller var disponerende faktorer til stede.

Tidlig katarakt og høyfrekvent hørselstap er mindre vanlige bivirkninger.

Innehaver av markedsføringstillatelsen er pålagt å utarbeide en omfattende risikohåndteringsplan før markedsføring, bl.a. skal alle leger som foreskriver deferasiroks forsynes med to sett informasjonspakker, én for legen selv og én for pasienten.

I henhold til en pålagt risikohåndteringsplan er f.t. flere studier, bl.a. hos barn mellom 2-6 år, enten på gang eller planlagt.

Særlig overvåking:

På grunn av potensielle nyre- og/eller leverskader er dette legemiddelet under særlig overvåking www.legemiddelverket.no/bivirk/observasjonslista.htm

Indikasjoner:

Behandling av kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer (erytrocyttkonsentrat ≥ 7 ml/kg/måned) hos pasienter i alderen 6 år og eldre med beta-talassemi major, og -behandling av kronisk jernoverskudd etter blodoverføringer når deferoxaminbehandling er kontraindisert, eller utilstrekkelig hos følgende pasientgrupper:

- pasienter med andre anemier
- pasienter i alderen 2 til 5 år
- pasienter med beta-talassemi major med jernoverskudd på tross av sjeldne blodoverføringer (erytrocyttkonsentrat < 7 ml/kg/måned).

Dosering:

Behandlingen bør initieres og vedlikeholdes av leger med erfaring i behandling av kronisk jernoverskudd etter blodoverføringer. Det anbefales at behandlingen startes etter transfusjon av ca 20 enheter erytrocyttkonsentrat (ca 100 ml/kg) eller når det er klare holdepunkter for jernoverskudd (for eksempel serumferritin > 1000 $\mu\text{g/ml}$). Den anbefalte startdosen er 20 mg/kg kroppsvekt, mens 30 mg/kg kan vurderes hos pasienter som trenger reduksjon av jernnivået i kroppen som følge av transfusjon av >14 ml/kg erytrocyttkonsentrat per måned (> 4 enheter/måned til en voksen). En lavere startdose (10 mg/kg) kan vurderes hvis pasienten trenger < 7 ml/kg erytrocyttkonsentrat per måned (tilsvarende < 2 enheter/måned hos voksne) og som ikke trenger reduksjon av jernlagre. Barn mellom 2-5 år kan trenge relativt høyere doser enn voksne, men startdosen (mg/kg) bør være den samme. Ved omstilling fra deferasamin bør den numeriske startdosen for deferasiroks være halvparten av førstnevnte (f.eks 40 mg/kg/dag DFO tilsvarende 20 mg/kg/dag deferasiroks). Doseringen avrundes til nærmeste tablettstyrke (125 – 250 – 500 mg).

Ved stabilisering av serumferritin < 500 $\mu\text{g/ml}$ bør seponering av behandlingen vurderes. Det anbefales å innta medikasjonen fastende (se farmakokinetikk). For detaljer om dosering og praktisk håndtering av medikasjonen henvises det til preparatomtalen (SPC).

Klinisk effekt:

Hovedstudien (0107) for registrering var en åpen, stratifisert randomisert, sammenlignende studie vs deferasamin (DFO) hos 586 pasienter eldre enn 2 år, hvor alle hadde forhøyet jerninnhold i leveren (hemosiderose) som følge av hyppige blodtransfusjoner (≥ 8 per år) pga β -talassemi. Ved inklusjon måtte LIC (liver iron content) være ≥ 2 mg Fe/g dødvekt, påvist ved leverbiopsi og/eller SQUID (superconducting quantum interference device), og LIC var også hovedparameter for vurdering av effekt gjennom studiens ettårige varighet. Bare 15 pasienter (2,6%) hadde ikke tidligere hatt kelatorbehandling. Minst én måneds fravær fra DFO var påkrevd for gruppen som ble randomisert til deferasiroks, mens DFO-gruppen kunne starte opp direkte. Doseringen av både deferasiroks og DFO var initialt relatert til LIC, med dosetilpasning underveis. Målsetningen var å vise at deferasiroks ikke virket dårligere enn DFO (definert som nedre grense for 95% CI på -15%). Dette ble ikke oppnådd for totalpopulasjonen, ettersom forskjellen var -15% i disfavør av deferasiroks (95% CI -21.6, -5.4). Derimot viste en post hoc analyse av subpopulasjonen med LIC ≥ 7 mg Fe/g dødvekt (n= 381) sammenlignbar effekt (58,5% vs 58,9%), med nedre grense for 95% CI på -10,2%, når deferasiroks ble dosert 20-30 mg/kg/dag alle ukedager og DFO >35 kg/dag i fem dager per uke. Serumferritin gjenspeilet endringene i LIC. Økning av serumjern og transferrinmetning ble observert ved høyeste doser av begge preparater. Det må anføres at DFO trolig ble favorisert i disse sammenligningene, fordi de

fleste av DFO pasientene allerede stod på slik behandling før inklusjon i studien, og fortsatte med samme dose – selv om denne var for høy i henhold til det som var spesifisert i protokollen. 10% av pasientene i studien var barn i alderen 2-6 år, men selv om behandlingsresultatene for disse var sammenlignbare med totalpopulasjonen, er antallet for lite til at hypotesen om tilsvarende virkning som for DFO kan bevises for denne aldersgruppen.

I en åpen, ett års, ikke-sammenlignende fase II studie (0108) hos barn og voksne med enten β -talassemi (n=85) eller flere andre, sjeldne, transfusjonsavhengige anemier (n=99), hvor kronisk hemosiderose ikke kunne behandles adekvat med DFO, ble deferasiroks initialt dosert som i studie 0107. Median daglig dose for β -talassemi var 26,9 mg/kg og for ”andre anemier” 21,0 mg/kg. 32 pasienter avbrøt studien før 1 år. Positiv effekt hos > 50 % av gjenværende pasienter ble definert som effektiv behandling, og dette ble oppnådd i gruppen som hadde LIC \geq 7 mg Fe/g dødvekt (n=142).

Den tredje registreringsstudien (0109) var primært en fase II sikkerhets- og tolerabilitets-studie med innlagte effektparametre, og bidro ikke med vesentlig ny informasjon angående klinisk effekt.

Sikkerhet og bivirkninger:

Ovenfor nevnte studier samt en dose/responsstudie (0106) ligger til grunn for denne vurderingen, som omfatter 1005 pasienter med transfusjonshemosiderose ved forskjellige anemier; 652 av disse fikk deferasiroks og 353 DFO. Nesten halvparten av pasientene var yngre enn 16 år; av de som fikk deferasiroks var 8,0% under 6 år, 18,6% mellom 6-12 år og 18,3% mellom 12-16 år. Doseavhengig økning av serumkreatinin ble observert, og 36% av pasientene hadde > 33% økning ved \geq 2 påfølgende målinger; hos ca 2/3 av disse pasientene sank serumkreatinin til under dette nivået igjen uten dosejustering, og hos de som fikk dosen redusert sank serum-kreatinin videre, men verdiene forble likevel høyere enn ved behandlingsstart. To fatale tilfeller av akutt nyresvikt kort etter oppstart av behandling er rapportert fra USA.

Årsaken til forverrelse av nyrefunksjonen er ikke klarlagt. Dette problemet er trolig mer aktuelt for deferasiroks enn for DFO, ettersom andelen pasienter som fikk redusert kreatininclearance til < 90 ml/min i hoved-studien (0107) var 9,7% respektive 3,1%, og 2 av 3 deferasirokspasienter med nedsatt nyrefunksjon ved studiestart opplevde forverrelse. I henhold til foreliggende data ser det ikke ut til at nyrefunksjonen går helt tilbake til utgangspunktet igjen etter at behandlingen seponeres. Deferasiroks er kontraindisert hos pasienter med kreatinin-clearance < 60 ml/min. Nesten 2/3 av pasientene i deferasiroksgruppen hadde forhøyede transaminaseverdier underveis i studiene, men siden jernavleiring i levervev i seg selv kan bevirke dette, er det uklart i hvilken grad deferasiroks var medvirkende årsak. Levertransaminaser er rapportert å øke ytterligere hos 2% av pasientene (vs 0,3% med DFO). Andre hepato-biliære bivirkninger var i samme størrelsesorden (2% vs 0,8%). Slike bivirkninger var uavhengig av dosering (5-10-20-40 mg/kg/dag). Månedlige kontroller av leverfunksjon bør derfor utføres

Milde gastrointestinale forstyrrelser var vanlige i begge behandlingsgrupper.

I hovedstudien hadde 9,8% av pasientene EKG-forandringer/rytmeforstyrrelser vs 2,0% med DFO; i de fleste tilfeller var imidlertid disponerende faktorer til stede i begge grupper.

Hudutslett forekom hos ca 7% av alle deferasiroksbehandlede pasienter og hos ca 12% i β -talassemi populasjonen; dette var spontant forbigående hos 2/3 av pasientene uten, eller etter temporær seponering, men noen trengte kortvarig, oral steroidmedikasjon.

Tidlig katarakt og høyfrekvent hørselstap er mindre vanlige bivirkninger..

Det er ikke observert veksthemming eller forstyrrelser i seksuell utvikling hos barn i kliniske studier av ett års varighet. Regelmessige, årlige kontroller av vekt, høyde og kjønnsutvikling anbefales ved behandling av barn.

Farmakokinetikk og farmakodynamikk:

Tablettene må suspenderes enten i vann, eple- eller appelsinjuice før inntak. Det er viktig å innta medikasjonen fastende, minst en halv time før matinntak, ettersom føden har sterk innvirkning på absorpsjonen. Absolutt biotilgjengelighet er ca 70% sammenlignet med i.v. dose, og ca 99% er bundet til plasmaproteiner. Metaboliseringen skjer vesentlig ved glukuronidering og utskillelse i gallen (84%), hvoretter det foregår en viss dekonjugering i tarmen, med påfølgende enterohepatisk sirkulasjon. Terminal halveringstid er 7-16 timer. For mer detaljert informasjon henvises til preparatomtalen (SPC).

Farmakodynamisk tilhører deferasiroks en ny kelatklasse (tridentat), hvor 2 molekyler deferasiroks er nødvendig for å danne et løselig kompleks med én ion treverdig jern. Deferasiroks mobiliserer og utskiller jern, hovedsaklig i feces. Andre metall-ioner påvirkes i mindre grad, med unntak av mulig klinisk betydningsfull påvirkning av aluminium-baserte antacida. Daglige doser på henholdsvis 10, 20 og 40 mg/kg bevirker en gjennomsnittlig netto jernekskresjon på respektive 0,119 – 0,329 – 0,445 mg Fe/kg kroppsvekt/dag. Forholdet mellom total jernekskresjon og laveste (trough) deferasiroks serumkonsentrasjon er statistisk signifikant ($r^2 = 0.7378$; $p < 0.0002$).

Risikohåndteringsplan:

Alle leger som foreskriver Exjade (deferasirox) skal ha tilgang til en informasjonspakke beregnet for legen selv, og én som er bestemt for pasienten. Flere nye studier og registre (bl.a hos barn mellom 6-10 år) er også planlagt, men det er foreløpig uklart om Norge deltar i disse.

Legemiddelfakta

ATC-kode: V03AC03

Virkestoff: Deferasiroks

Legemiddelformer og styrker: Dispergerbare tablett, 125 mg, 250 mg og 500 mg

Legemiddelfirma: Novartis Europharm Limited, Storbritania

Pris: Ca 290'000 kr per år (forutsatt 20 mg/kg hos pasient på 70 kg)

<http://www.legemiddelverket.no/pia>

Dokumentasjonsgrunnlag:

Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningssprosedyre (CP) i EU: EPAR (European Public Assessment Report)/Scientific discussion, og preparatomtale (SPC, Summary of Product Characteristics).

Litteratur:

- 1) European Public Assessment Report (EPAR)
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/exjade/exjade.htm>
- 2) Preparatomtaler (SPC)
<http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler>

Kontaktperson:

Even Sundal, spes. indremedisin
Seniorrådgiver/Avd. for legemiddelbruk