

Zastosowanie leku deferasirox (Exjade®) w hematologii w świetle doniesień Kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów w 2011 roku

Applications of Deferasirox (Exjade®) in hemato-oncology presented during the 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), USA, San Diego, December 10–13, 2011

Tomasz Szczepański

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Konferencja Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów (ASH, *American Society of Hematology*) w grudniu 2011 roku w San Diego przyniosła wiele nowych informacji dotyczących zastosowania leku deferasirox (preparat doustny Exjade®) w hematologii.

Przedstawiono między innymi wstępne wyniki (po pierwszym roku) randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania klinicznego II fazy z placebo THALASSA oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania deferasiroxu u pacjentów z talasemią niewymagających przetoczeń, ale przeciążonych żelazem. Badanie objęło 166 pacjentów w wieku powyżej 10 lat, u których stężenie żelaza w wątrobie (LIC, *liver iron concentration*) oceniane metodą magnetycznego rezonansu jądrowego było powyżej 5 mg Fe/g suchej masy (dw) i stężenie ferrytyny w surowicy powyżej 300 ng/ml. Deferasirox podawano w dawkach 5 mg/kg/dobę lub 10 mg/kg/dobę. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia (LIC > 7 mg Fe/g dw i obniżenie < 15% w stosunku do wartości wyjściowej) dawkę deferasiroxu można było podwoić, co było konieczne u prawie połowy pacjentów (48,8%). Pierwszy rok badania ukończyło 89,2% pacjentów. Po roku badań LIC zamiennie obniżyło się o 1,95 mg Fe/g dw u pa-

cientów otrzymujących deferasirox w dawce 5 mg/kg/dobę, o 3,8 mg Fe/g dw przy dawce deferasiroxu 10 mg/kg/dobę, a w grupie z placebo LIC wzrosło o 0,38 Fe/g dw ($p = 0,001$). Podobnie po roku badań zamiennie ($p < 0,001$) obniżyło się średnie stężenie ferrytyny – o 121 ng/ml i o 222 ng/ml u pacjentów otrzymujących deferasirox odpowiednio w dawce 5 mg/kg/dobę i 10 mg/kg/dobę. W grupie przyjmującej placebo średnie stężenie ferrytyny wzrosło o 115 ng/ml. Zdarzenia niepożądane były relatywnie częste zarówno w grupie przyjmującej placebo (80,4%), jak i w grupach badanych — odpowiednio 76,4% i 78,2% u pacjentów otrzymujących deferasirox w dawce 5 mg/kg/dobę i 10 mg/kg/dobę. Do najczęstszych działań niepożądanych należały nudności, wysypka, biegunka, bóle głowy i bóle w nadbrzuszu. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością (około 15%) we wszystkich grupach. Podsumowując, wynik badania THALASSA, potwierdzając występowanie wysokiego LIC u pacjentów z talasemią niewymagających przetoczeń pomimo tylko umiarkowanego wzrostu stężenia ferrytyny w surowicy, uzasadnia konieczność zastosowania terapii chelatującej w tej grupie pacjentów. W porównaniu z placebo, roczne podawanie deferasiroxu w dawkach 5 i 10 mg/kg/dobę, zwiększonych do odpowiednio 10 i 20 mg/

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej ŚUM, ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze, tel.: (32) 370 43 72, 608 610 185, faks: (32) 370 43 79, e-mail: szczep57@poczta.onet.pl

/kg/dobę, znamienne obniżało LIC i stężenie ferrytyny w surowicy przy podobnym profilu działań niepożądanych.

W kolejnym badaniu (LB03T) w sposób prospektywny i randomizowany porównywano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania deferasiroxu *v.* krwiopustów (PHL) u dzieci w wieku 2–18 lat z β -talasemią *major* po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych. W tej grupie pacjentów nie stosowano wcześniej terapii chelatującej, a wyniki badań potwierdziły przeciążenie żelazem, czyli stężenie ferrytyny w surowicy > 500 ng/ml co najmniej dwukrotnie w odstępach miesięcznych i LIC > 3 mg Fe/g dw. W badanej grupie 27 pacjentów jeden pacjent randomizowany do PHL odmówił leczenia, 12 pacjentom podawano deferasirox, a 14 pacjentów poddano PHL. Po roku badań znamienne ($p < 0,001$) obniżyło się średnie stężenie ferrytyny zarówno u pacjentów otrzymujących deferasirox (o 497,5 ng/ml w porównaniu z wartościami wyjściowymi), jak i w grupie PHL (o 901,8 ng/ml). Również LIC uległo znamiennej obniżeniu odpowiednio o 5,78 mg Fe/g dw w grupie leczonej deferasiroxem i o 3,27 mg Fe/g dw w grupie PHL. U pacjentów z wyjściowym stężeniem ferrytyny > 1000 ng/ml leczenie deferasiroxem było znamienne skuteczniejsze (obniżenie LIC o 8,1 mg Fe/g dw) w porównaniu z PHL (obniżenie LIC o 3,5 mg Fe/g dw, $p = 0,048$). Działania niepożądane w grupie leczonych deferasiroxem wystąpiły u trojga dzieci (wysypka, podrażnienie żołądka, wzrost enzymów wątrobowych). Co ciekawe, rodzice 13 spośród 14 dzieci z grupy PHL wyrazili pragnienie przedstawienia na leczenie deferasiroxem z powodu bolesności procedury PHL, wyższego ryzyka wystąpienia niedokrwistości, częstszych/dłuższych wizyt w szpitalu.

Kolejnym potencjalnym zastosowaniem deferasiroxu jest terapia chelatująca u pacjentów leczonych z powodu anemii aplastycznej. Uważa się, że nadmierne obciążenie żelazem wpływa hamująco na komórki prekursorowe linii erytroidalnej. W badaniu EPIC leczono deferasiroxem 116 pacjentów z anemią aplastyczną zależną od przetoczeń. Deferasirox stosowano w dawce 20 mg/kg/dobę, zwiększając dawkę leku do maksymalnie 40 mg/kg/dobę w zależności od stężenia ferrytyny. Szczegółowo przeanalizowano wyniki leczenia w grupie 24 pacjentów, u których nie zastosowano żadnego leczenia immunosupresyjnego. Sama terapia chelatująca deferasiroxem była związana z częściową odpowiedzią na leczenie u 67% pacjentów, którzy uniezależnili się od przetoczeń. Obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy było wyższe u pacjentów wykazujących czę-

ściową odpowiedź hematologiczną, choć nie uzyskało to znamiennej statystycznej.

Przeciążenie organizmu nadmiarem żelaza jest istotnym problemem u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS), powodując zaburzenia czynności wątroby, serca, gruczołów wydzielania wewnętrznego i zwiększając ryzyko zakażeń. Rejestr MDS European LeukemiaNet zebrał dane pochodzące od 1000 pacjentów z MDS niskiego i pośredniego ryzyka. Analizy rejestru wykazały, że zależność od transfuzji jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym przeżycia w tej grupie pacjentów. Stężenie ferrytyny miało niezależne znaczenie prognostyczne wyłącznie w grupie pacjentów uzależnionych od przetoczeń. Co ciekawe, podwyższone ryzyko zgonu odnotowano u pacjentów, którzy wymagali umiarkowanej liczby przetoczeń (< 20 jednostek), co wskazuje, że oprócz obciążenia żelazem może tu odgrywać negatywną rolę bezpośrednia toksyczność przetoczeń. Podsumowując, w grupie pacjentów z MDS niskiego i pośredniego ryzyka wprowadzenie leczenia chelatującego żelazo może wpłynąć na poprawę wskaźników przeżycia.

Badacze z *Moffitt Cancer Centre* oceniali znaczenie leczenia chelatującego żelazo u pacjentów z MDS niskiego ryzyka. W grupie 97 badanych pacjentów, 45 było leczonych deferasiroxem (35 chorych) lub deferoksamina (10 chorych), a 52 nie było poddawanych terapii chelatującej. Badane grupy nie różniły się znamienne, jeśli chodzi o typ MDS według klasyfikacji *World Health Organization*, stopniem zaawansowania według skali IPSS i ECOG i wstępnym stężeniem ferrytyny w surowicy. Znamienne więcej pacjentów poddawanych terapii chelatującej było zależnych od przetoczeń krwi. Leczenie chelatujące wiązało się znamienne z poprawą wskaźników przeżycia u pacjentów z MDS niskiego ryzyka. Wykazano również w grupie przyjmującej leki chelatujące tendencję do niższego odsetka wystąpienia transformacji MDS do ostrej białaczki szpikowej.

Podkomitet ds. MDS Grupy Roboczej Przewlekłych Białaczek EBMT retrospektywnie przeanalizował czynniki prognostyczne u pacjentów z MDS leczonych pierwotnie allogenicznym przeszczepem hematopoetycznych komórek macierzystych (allo-SCT). Sama procedura allo-SCT jest związana z nadmiernym obciążeniem żelazem, a szczególnie dotyczy to pacjentów z MDS. Wyniki badań wykazały, że na przeżycie w tej grupie pacjentów miały największy wpływ stopień zaawansowania choroby (typ MDS wg WHO) i wcześniejsze przetoczenie > 20 jednostek krwi. Duża liczba transfuzji związana była zarówno z podwyższonym odsetkiem

wznów, jak i ze zwiększoną śmiertelnością niezwiązaną ze wznową choroby. Natomiast badania w tej grupie pacjentów nie wykazały bezpośredniego wpływu przeciążenia żelazem na wyniki leczenia.

Na konferencji ASH w 2011 roku przedstawiono również potencjalne zastosowanie deferasiroxu u pacjentów w trakcie kondycjonowania przed allo-SCT. Po chemioterapii kondycjonującej zwykle obserwuje się pojawienie żelaza niezwiązanego z transferyną (NTBI, *non-transferrin-bound plasma iron*), co wskazuje, że chemioterapia powoduje uwolnienie żelaza aktywnego katalitycznie. Obciążenie żelazem przed allo-SCT wiązało się ze zwiększonym ryzykiem komplikacji — infekcji, zaburzeń czynności wątroby, choroby veno-okluzyjnej i ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Celem badania była ocena, czy podanie deferasiroxu w czasie kondycjonowania (fludarabina, amsakryna, arabinozyd cytozyny, busulfan i globulina anty-tymocytarna) może zapobiec powstawaniu NTBI i jego toksycznej frakcji LPI (labilne żelazo w surowicy). Deferasirox stosowano w grupie 5 pacjentów średnio w dawce 16,8 mg/kg/dobę przez 5 dni chemioterapii; 4 pacjentów stanowiło grupę kontrolną. Podczas leczenia deferasirox w dniu 2

i 5 nie wykrywano LPI, w odróżnieniu od grupy kontrolnej, gdzie LPI było dodatnie u 3 spośród 4 pacjentów. Natomiast w pierwszym dniu po przeszczepieniu wartości LPI były wyższe w grupie leczonej deferasiroxem (trzech spośród pięciu pacjentów) w porównaniu do grupy kontrolnej (1 pacjent). Średnie wartości NTBI w dniu 2 i 5 kondycjonowania w grupie z deferasiroxem były niższe w porównaniu z grupą kontrolną i w grupie z deferasiroxem obserwowano spadek wartości NTBI u 3 spośród 5 pacjentów. W pierwszej dobie po allo-SCT wartości NTBI były podobne w obu grupach. W grupie z deferasiroxem obserwowano niższy odsetek zakażeń krwi (2/5 pacjentów) w porównaniu z grupą kontrolną (wszyscy pacjenci). Generalnie deferasirox był dobrze tolerowany i wszyscy pacjenci ukończyli planowaną terapię. W grupie z deferasiroxem częściej występowały: biegunka podczas leczenia globuliną anty-tymocytarną i zapalenie śluzówek. Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami, jeśli chodzi o powodzenie przeszczepu i wystąpienie objawów ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Tak więc wstępne wyniki wskazują, że zastosowanie deferasiroxu w trakcie kondycjonowania przed allo-SCT neutralizuje LPI i obniża stężenie NTBI.