

REGIONE EMILIA ROMAGNA - GIUNTA REGIONALE
DIREZIONE GENERALE SANITA' E POLITICHE SOCIALI

DETERMINAZIONE N. 4055 BOLOGNA 11/04/2008

OGGETTO: AGGIORNAMENTO MARZO 2008 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO
REGIONALE ADOTTATO CON DGR 946/07.

Prot. N. AFR/08/94592

LA RESPONSABILE DEL SERVIZIO POLITICA DEL FARMACO

Richiamate le seguenti deliberazioni della Giunta Regionale, esecutive ai sensi di legge:

- n.450 del 3 aprile 2007 recante "Adempimenti conseguenti alle delibere 1057/2006 e 1663/2006. Modifiche agli indirizzi approvati con delibera 447/2003 e successive modifiche";
- n.1057 del 24 luglio 2006, n.1150 del 31 luglio 2006 e n.1663 del 27 novembre 2006;

Richiamate inoltre:

- la Deliberazione della Giunta regionale n. 1540 del 6 novembre 2006 la quale, nel predisporre l'organizzazione del sistema preposto alla scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle aziende sanitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia-Romagna, ha stabilito che il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), elaborato ed aggiornato dalla Commissione Regionale del Farmaco (CRF), è adottato annualmente dalla Giunta Regionale ed aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 946 del 25 giugno 2007 "Adozione del Prontuario Terapeutico Regionale ai sensi della DGR 1540/2006" con la quale è stato adottato il PTR elaborato dalla CRF nel primo semestre dell'anno 2007, vincolante per la costruzione dei Prontuari Terapeutici provinciali nella parte relativa ai farmaci e composto da un elenco di farmaci, quarantasei elaborati costituiti da documenti e pareri espressi dalla CRF e documenti elaborati dalle Commissioni PRI-ER, recepiti dalla stessa CRF;

Dato atto di aver già provveduto con proprie determinazioni n. 9300 del 18 luglio 2007, n. 13166 del 11 ottobre 2007, n. 15782 del 23 novembre 2007, n. 16630 del 18 dicembre 2007, n. 324392 del 21 dicembre 2007, n. 2018 del 29 febbraio 2008 e n. 3124 del 21 marzo 2008 a successivi aggiornamenti del PTR, recependo le modifiche apportate al PTR stesso, nel corso dei mesi di luglio, settembre, ottobre, novembre, dicembre 2007, gennaio 2008 e febbraio 2008 dalla Commissione Regionale del Farmaco;

Dato atto, inoltre, che nel mese di marzo 2008 la CRF ha proceduto all'aggiornamento del PTR, così come risulta dal verbale della riunione tenutasi in data 20 marzo 2008, agli atti della segreteria amministrativa della Commissione, presso il Servizio Politica del Farmaco, apportando al PTR stesso le modifiche indicate nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;

Dato atto che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A, risulta composto da un elenco di farmaci e sessantotto elaborati costituiti da documenti, pareri espressi dalla CRF e documenti elaborati dalle Commissioni PRI-ER (Programma ricerca e innovazione - Agenzia Sanitaria Regione Emilia-Romagna), recepiti dalla stessa CRF (per un totale di sessantanove elaborati contraddistinti dalla numerazione da 1 a 69) ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (www.saluter.it), nella sezione dedicata alla Documentazione dell'Assistenza farmaceutica;

Ritenuto di comunicare alle Aziende sanitarie, trasmettendo loro il presente atto, l'avvenuto aggiornamento del PTR;

Attestata la regolarità amministrativa ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale n. 450/2007;

DETERMINA

- Di aggiornare il PTR adottato con DGR 946/2007 e successivamente integrato con proprie determinate n. 9300 del 18 luglio 2007, n. 13166 del 11 ottobre 2007, n. 15782 del 23 novembre 2007, n. 16630 del 18 dicembre 2007, n. 324392 del 21 dicembre 2007, n. 2018 del 29 febbraio 2008 e n. 3124 del 21 marzo 2008 apportando le modifiche indicate nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- Di dare atto che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato allegato A, risulta composto da un elenco di farmaci e sessantotto elaborati costituiti da documenti, pareri espressi dalla CRF e documenti elaborati dalle Commissioni PRI-ER (Programma ricerca e innovazione - Agenzia Sanitaria Regione Emilia-Romagna), recepiti dalla stessa CRF (per un totale di sessantanove elaborati contraddistinti dalla numerazione da 1 a 69) ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (www.saluter.it), nella sezione dedicata alla Documentazione dell'Assistenza farmaceutica;
- Di comunicare alle Aziende sanitarie l'avvenuto aggiornamento del PTR, trasmettendo loro il presente atto.

Luisa Martelli

DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO TENUTASI IN DATA 20 MARZO 2008

INTRODUZIONE IN PTR

Introduzione in elenco:

- B02BD03 Complesso protrombinico antiemofilico umano attivato ev A PT, nel rigoroso rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate
- B05BA Fruttosio 1,6 difosfato sale trisodico ev C, con utilizzo esclusivo come componente da aggiungere nelle sacche della NPT quando l'apporto di fosfato non è altrimenti ottenibile
- V03AE03 Lantanio carbonato os A PT, DocCRF

Introduzione fra i documenti parti integranti del PTR

- Scheda di valutazione del farmaco sevelamer (allegato 1)
- Scheda di valutazione del farmaco lantanio carbonato (allegato 2)

Variazione tra i documenti parte integrante del PTR

- Revisione della scheda del farmaco stronzio ranelato (allegato 3)

Farmaci non introdotti in PTR:

- Decongestionanti nasali in chirurgia nasale: La CRF non accoglie la richiesta della CPF di Forlì di inserire i decongestionanti nasali per chirurgia nasale, in quanto la richiesta non contiene gli "elementi necessari per la presentazione delle richieste di inserimento di un nuovo farmaco o di una nuova indicazione terapeutica in PTR" stabiliti con l'aggiornamento del PTR di novembre 2007.

GLI ALLEGATI DA 1 A 3 SONO AGLI ATTI DEL SERVIZIO POLITICA DEL FARMACO E CONSULTABILI ON LINE NEL PORTALE DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE DELL'EMILIA-ROMAGNA (www.saluter.it)



Assessorato Politiche per la Salute

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 1999/2006)

Documento relativo a:

SEVELAMER

Marzo 2008

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Sevelamer

Indicazioni registrate e modalità di somministrazione

Sevelamer è un polimero non assorbito dal tratto gastrointestinale, privo di alluminio e di calcio, chelante del fosfato.

E' stato approvato dall'EMA nel gennaio 2000 ed è in commercio in Italia dal gennaio 2002, con la seguente indicazione: "controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti emodializzati. Somministrare il farmaco come terapia combinata associando integratori del calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D3 o uno dei suoi analoghi, per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale."

E' disponibile in compresse rivestite da 800 mg; le compresse devono essere assunte ai pasti e devono essere ingerite intere. La posologia può variare da 1 a 5 compresse per pasto.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

L'iperfosforemia è causa principale dell'iperparatiroidismo secondario, influenzando direttamente la secrezione di PTH delle paratiroidi e si associa a eventi avversi sistemici multipli quali disordini ossei e calcificazioni dei tessuti molli, con incremento del rischio di mortalità in pazienti con IRC.

Sulla base dei dati disponibili le linee guida internazionali di riferimento consigliano di mantenere i seguenti valori target: iPTH < 300 pg/ml (senza scendere al disotto di 150 pg/ml), prodotto Ca x P < 55 mg²/dL², calcemia corretta per l'albuminemia compresa tra 8,4 e 9,5 mg/dL e fosfatemia < 5,5 mg/dL.

Oltre alla restrizione dietetica di fosfati, la maggior parte dei pazienti con IRC avanzata, per mantenere i livelli di fosforemia nei limiti di cui sopra, necessita di chelanti intestinali dei fosfati, la cui prima opzione terapeutica è rappresentata dai sali di calcio, utilizzati sia come chelanti intestinali che come supplementi dietetici. Nel caso dei pazienti in dialisi, per il trattamento dell'iperfosforemia, partendo dai sali di calcio, si dispone di ulteriori scelte terapeutiche, utilizzabili anche in associazione ai sali di calcio: sevelamer, lantanio carbonato e idrossido di alluminio. Nella gestione del trattamento cronico di questi pazienti ha un ruolo fondamentale la tollerabilità in termini di eventi avversi soggettivi o rilevabili mediante indagini biomorali o strumentali. Da questo dipende la scelta della strategia terapeutica da adottare.

I sali di calcio inducono con maggiore frequenza ipercalcemia, con riduzione dei livelli di PTH anche al di sotto dell'intervallo consigliato dalle linee guida e determinano una maggiore incidenza di calcificazioni vascolari quando confrontati con il sevelamer. Per i sali di calcio le linee guida raccomandano l'uso di dosi che non apportino una quantità di calcio elementare > di 1,5-2g/die (opinione di esperti).

Il sevelamer può causare acidosi metabolica con conseguente peggioramento dell'osteodistrofia; inoltre comporta l'assunzione di un numero elevato di compresse. Per quanto riguarda il lantanio carbonato i principali motivi di interruzione del trattamento sono da attribuire a problemi di tollerabilità gastrointestinale (comune del resto anche agli altri principi attivi); inoltre è controindicato per pazienti con colestasi, in quanto il farmaco è metabolizzato prevalentemente per via biliare. L'utilizzo per tempi prolungati di idrossido di alluminio è stato causa di diverse complicanze tra cui le principali a livello osseo e neurologico; pertanto l'impiego di questo principio attivo potrebbe essere considerato solo per brevi periodi e a basso dosaggio.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

La documentazione disponibile a supporto dell'impiego del farmaco comprende 6 studi registrativi, inclusi nel dossier EMA; si tratta di:

- **tre studi di fase II:** su casistiche limitate di pazienti (uno di confronto verso placebo, e uno di confronto tra sevelamer e l'associazione sevelamer + supplemento di calcio e un terzo senza gruppo di controllo);
- **tre studi di fase III,** in aperto, di titolazione di dose, di cui solo uno controllato verso calcio acetato.

Oltre agli studi registrativi, sono stati condotti anche :

- 13 RCT di confronto verso agenti chelanti del fosforo a base di calcio (calcio acetato o calcio carbonato)
- due studi in extension.

Gli studi registrativi hanno incluso pazienti adulti, affetti da insufficienza renale all'ultimo stadio (ESRD) in emodialisi da almeno tre mesi al momento dell'arruolamento, in trattamento con agenti chelanti del fosforo (a base di calcio o alluminio). In quasi tutti gli studi registrativi i pazienti, dopo una fase di washout di due

settimane, sono stati trattati con sevelamer (o con il confronto) per un periodo variabile (di solito 8 - 12 settimane), a dosaggi definiti in funzione dei livelli di fosforemia.

Gli studi registrativi di fase III sono in aperto: due di questi (rispettivamente uno di confronto vs calcio acetato e uno studio di titolazione della dose di sevelamer senza alcun confronto), hanno arruolato complessivamente 326 pazienti, di cui 256 trattati con sevelamer. Il terzo è uno studio in extension (oltre le 44 settimane), non controllato, che ha coinvolto 192 pazienti. In tutti gli studi registrativi l'endpoint primario valutato è la variazione dei livelli di fosforemia, alla fine della terapia rispetto alla fase di washout e gli endpoint secondari comprendono le variazioni della concentrazione di calcio sierico, del prodotto Ca x P, della concentrazione di iPTH, del colesterolo totale ed LDL e dei trigliceridi.

Nell'unico studio registrativo di fase III di confronto sono state osservate riduzioni statisticamente significative dei livelli di fosforemia, sovrapponibili a quelle ottenute con il calcio acetato; inoltre sono stati osservati un modesto incremento dei livelli di calcio sierico e una riduzione dei livelli di iPTH, entrambi inferiori a quelli indotti dal calcio acetato. Per quanto riguarda gli effetti sul colesterolo, sevelamer ha indotto una riduzione statisticamente significativa delle concentrazioni di colesterolo totale e colesterolo LDL, mentre non sono state riscontrate variazioni nei livelli di colesterolo HDL e dei trigliceridi.

Gli studi pubblicati successivamente alla registrazione del farmaco sono prevalentemente RCT di confronto verso agenti chelanti a base di calcio (calcio carbonato o calcio acetato) relativamente a parametri di efficacia e sicurezza. In particolare:

- 5 RCT, su un totale di 532 pazienti emodializzati, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza in termini di effetti e progressione delle calcificazioni arteriose e/o cardiovascolari (in un RCT è stata valutata anche la densità minerale ossea) del trattamento con sevelamer confrontato con calcio acetato o calcio carbonato, per periodi compresi tra 12 e 24 mesi. In tutti gli studi sia sevelamer sia i chelanti a base di calcio hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile nel ridurre la fosfatemia e nel raggiungere il controllo del fosfato. Al termine dei trial inoltre i pazienti trattati con calcio carbonato o calcio acetato presentavano un aumento significativo delle calcificazioni aortiche e coronariche rispetto ai pazienti trattati con sevelamer.
- un RCT in aperto, multicentrico, con disegno crossover, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del sevelamer verso calcio acetato **in pazienti pediatrici** di età compresa tra 9 mesi e 18 anni. Sono stati presi in esame 44 bambini affetti da patologia renale cronica (CKD) in emodialisi o dialisi peritoneale, con GFR compreso tra 20 e 60 ml/min/1,73 m². Di questi, 40 bambini hanno completato la fase di washout ed in caso di fosforemia > 6,2 mg/dl (per età ≥ 2 anni) o > 7 mg/dl (per età < 2 anni) sono stati randomizzati a ricevere sevelamer o calcio acetato per 8 settimane, seguite da 2 settimane di washout ed infine da altre 8 settimane di terapia con il principio attivo non assunto inizialmente. Lo studio non prevedeva di ottenere il controllo della fosfatemia, ma solamente di ridurre i livelli di fosforo sierico (endpoint primario). In totale 18 bambini (età media 12,4 anni) hanno completato lo studio: i risultati non hanno dimostrato differenze statisticamente significative tra i due trattamenti nella riduzione della fosfatemia, ma anche nelle variazioni dei livelli di calcio sierico e del prodotto Ca x P (endpoint secondari). L'unica differenza statisticamente significativa osservata a favore di sevelamer riguarda la riduzione dei livelli di colesterolo totale e del colesterolo LDL. L'incidenza di eventi avversi gravi è stata del 6,7% per calcio acetato e del 9,3% per sevelamer, anche se si tratta di una differenza non statisticamente significativa. L'incidenza di ipercalcemia è minore con sevelamer (3,1%) rispetto a calcio acetato (21,5%), viceversa l'incidenza di acidosi metabolica è maggiore con sevelamer (34,4%) rispetto a calcio acetato (3,3%): in entrambi i casi si tratta di differenze statisticamente significative.

Effetti collaterali

Tra gli effetti collaterali classificati come comuni per questo principio attivo sono da riportare in particolare: alterazioni dell'apparato gastrointestinale (nausea, vomito, dolori addominali, stitichezza, diarrea, dispepsia), alterazioni del sistema nervoso (cefalea), del sistema cardiovascolare (ipotensione, ipertensione), prurito, eritema. In merito ai dati derivanti dagli studi registrativi, su un totale di 384 pazienti, con un'esposizione media al farmaco di circa 25 settimane, 81 pazienti hanno interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi, 17 dei quali sono stati giudicati probabilmente correlati a sevelamer (si tratta di nausea, vomito, piroso, insonnia, ecc). Il sevelamer presenta una minore incidenza di ipercalcemia rispetto al calcio acetato, ma può indurre o esacerbare acidosi metabolica in pazienti in dialisi. In rarissimi casi sono stati riportati sintomi quali occlusione intestinale e ileo/subileo. Per il suo meccanismo d'azione presenta interazioni con alcuni farmaci come ciclosporina, micofenolato mofetile e ciprofloxacina.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Cosa questo farmaco modifica/migliora, come modifica il trattamento di riferimento

Il sevelamer, per composizione (polimero privo di sali di calcio e alluminio) e meccanismo d'azione, non è responsabile degli effetti collaterali peculiari dei chelanti del fosforo a base di sali di calcio e alluminio precedentemente citati.

Considerazioni relative ai costi

Il farmaco ai fini della rimborsabilità è stato collocato in classe A con un prezzo ex-factory (IVA esclusa) di 149,58 €/conf. 180 cpr da 800 mg.

Il costo medio di un trattamento mensile (28 gg) varia, a seconda del dosaggio impiegato (da 1600 a 8000 mg/die), da circa 46,53 € a circa 232,68 € per paziente, da aggiungere comunque alla terapia standard. Sulla base dei dati desunti dagli studi clinici il dosaggio medio utilizzato è di circa 7-10 cp/die da 800 mg.

Conclusioni

In considerazione delle problematiche di sicurezza legate all'impiego dei chelanti contenenti sali di calcio, il sevelamer rappresenta un'opzione terapeutica interessante da utilizzare in alternativa e/o aggiunta ad essi. Sono tuttavia da evidenziare alcuni aspetti che contribuiscono a definire meglio il possibile ruolo in terapia di questo farmaco, anche alla luce della disponibilità in commercio di composti come il lantanio carbonato con indicazioni analoghe:

- scarsa compliance dei pazienti, a causa della necessità, nella maggior parte dei casi, di ricorrere a dosaggi alti (mediamente 7-10 cpr/die) per ottenere un adeguato controllo della fosfatemia.

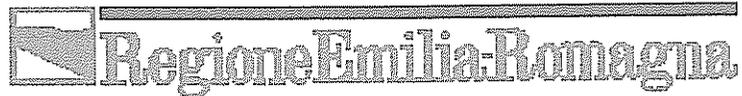
Per quanto riguarda la sicurezza sono da segnalare episodi di acidosi metabolica e interazioni con altri farmaci, come ciclosporina, micofenolato mofetile e ciprofloxacina.

Dalla documentazione disponibile non sono comunque emersi dati attestanti vantaggi, in termini di efficacia nel controllo dell'iperfosfatemia, rispetto ai sali di calcio e al lantanio carbonato.

Pertanto ad oggi le alternative terapeutiche ai chelanti a base di sali di calcio, per pazienti che sviluppano ipercalcemia, sono rappresentate da lantanio carbonato e sevelamer; la scelta dell'uno o dell'altro composto sono strettamente correlate a valutazioni inerenti gli aspetti di sicurezza (anche sul lungo periodo), tollerabilità e risposta terapeutica oltre che all'adesione del paziente al trattamento.

Bibliografia

1. Sevelamer (Renegel®). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Renegel/288499en6.pdf>
3. Galassi A, Spiegel DM, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(11):3215-22.
4. Block GA, Spiegel DM et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005 Oct;68(4):1815-24
5. Asmus HG et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(8):1653-61
6. Braun J et al. Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate-phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol.* 2004;62(2):104-15
7. Chertow GM et al. The effects of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerotic and arteriosclerotic vascular disease in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2003 Sep-Oct;23(5):307-14
8. Pieper AK, Haffner D et al. A randomized crossover trial comparing sevelamer with calcium acetate in children with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006 Apr;47(4):625-35



Assessorato Politiche per la Salute

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 1999/2006)

Documento relativo a:

LANTANIO CARBONATO

Marzo 2008

Lantanio carbonato

Indicazioni registrate e modalità di somministrazione

Il lantanio carbonato è un chelante dei fosfati, messo in commercio in Italia dal giugno 2007, con procedura di mutuo riconoscimento, per la seguente indicazione:

- da impiegarsi nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti affetti da insufficienza renale cronica emodializzati o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD).

E' disponibile in compresse masticabili da 500 mg - 750 mg - 1000 mg; le compresse devono essere assunte ai pasti (o immediatamente dopo). La dose giornaliera può variare tra 750 mg e 3000 mg, suddivisa in due o tre somministrazioni.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

L'iperfosforemia, influenzando direttamente la secrezione di PTH delle paratiroidi, è causa principale dell'iperparatiroidismo secondario e si associa a eventi avversi sistemici multipli quali disordini ossei e calcificazioni dei tessuti molli, con incremento del rischio di mortalità in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC).

Sulla base dei dati disponibili le linee guida (LG) internazionali di riferimento consigliano di mantenere i seguenti valori target dei principali parametri: fosforemia < 5,5 mg/dL, iPTH < 300 pg/ml (senza scendere al disotto di 150 pg/ml), prodotto Ca x P < 55 mg²/dl², calcemia corretta per l'albuminemia compresa tra 8,4 e 9,5 mg/dl.

La maggior parte dei pazienti con IRC avanzata, per mantenere i livelli di fosforemia nei limiti di cui sopra, oltre alla restrizione dietetica di fosfati, necessita di chelanti intestinali dei fosfati. Tra questi, la prima opzione terapeutica, è rappresentata dai sali di calcio, utilizzati sia come chelanti intestinali che come integratore della dieta.

Anche nel caso dei pazienti in dialisi, per il trattamento dell'iperfosforemia, si parte dai sali di calcio; in presenza di eventi avversi, risposta inadeguata o controindicazioni si dispone delle seguenti ulteriori scelte terapeutiche, utilizzabili anche in associazione ai sali di calcio: sevelamer e idrossido di alluminio.

Nella gestione del trattamento cronico dei pazienti in dialisi ha un ruolo fondamentale la tollerabilità, in termini di eventi avversi soggettivi o rilevabili mediante indagini bioumorali o strumentali. Da questo dipende la scelta della strategia terapeutica da adottare, come alternativa o in associazione ai sali di calcio.

I sali di calcio inducono con maggiore frequenza ipercalcemia, con riduzione dei livelli di PTH anche al di sotto dell'intervallo consigliato dalle linee guida e determinano una maggiore incidenza di calcificazioni vascolari quando confrontati con il sevelamer. Per i sali di calcio le LG raccomandano l'uso di dosi che non apportino una quantità di calcio elementare > di 1,5-2 g/die (opinione di esperti).

Il sevelamer può causare acidosi metabolica con conseguente peggioramento dell'osteodistrofia; inoltre comporta l'assunzione di un numero elevato di compresse, con relativi problemi di compliance.

L'utilizzo per tempi prolungati di idrossido di alluminio è stato causa di diverse complicanze tra cui le principali a livello osseo e neurologico; pertanto l'impiego di questo principio attivo va eventualmente considerato solo per brevi periodi e a basso dosaggio.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

La documentazione disponibile a supporto dell'impiego del farmaco comprende :

- due RCT di fase II dose-finding di confronto verso placebo
- quattro RCT di fase III (di cui uno di confronto verso placebo, due di confronto verso calcio carbonato e uno di confronto verso i trattamenti standard: calcio carbonato, calcio acetato, sevelamer e idrossido d'alluminio)
- alcuni studi che analizzano endpoint specifici, inerenti problematiche di sicurezza a livello dell'osso e del sistema nervoso.

Sono disponibili inoltre due RCT di fase IIIb non pubblicati di confronto vs altri chelanti i cui dati sono presentati esclusivamente come poster e quindi non utilizzabili per la presente analisi.

L'endpoint considerato nella maggior parte degli studi è il raggiungimento di livelli di fosforemia entro il target previsto dalle Linee Guida di riferimento al momento della ideazione degli studi (attualmente il valore target è stato ridotto e l'intervallo raccomandato per la fosforemia va da 3,5 a 5,5 mg/dl).

La casistica della popolazione studiata comprende prevalentemente pazienti in trattamento emodialitico e una piccola quota di pazienti in dialisi peritoneale. Gli schemi di trattamento adottati in quasi tutti gli studi di confronto prevedono in genere tre fasi:

- nel corso del periodo di washout (della durata di 1 - 3 settimane) i pazienti, con fosforemia superiore al target considerato (da 5,58 mg/dL a 5,9 mg/dL), sono randomizzati a ricevere il farmaco sperimentale o il confronto (placebo o altro chelante)
- per un periodo (mediamente di 4-6 settimane) sufficiente a titolarne i dosaggi; solo i pazienti che, alla fine della fase di titolazione, hanno raggiunto livelli target di fosforemia, partecipano alla terza fase dello studio con la terapia di mantenimento (da 4 fino a 20 settimane); alcuni studi hanno anche previsto valutazioni a lungo termine (2-3 anni). Questo particolare disegno degli studi ha determinato una rilevante selezione all'interno della popolazione arruolata (pazienti responder) con una sensibile riduzione della casistica nel corso dello studio, e con una conseguente riduzione della trasferibilità degli studi nella pratica clinica.

Il lantanio carbonato è stato confrontato verso gli altri trattamenti attivi relativamente a parametri di efficacia e sicurezza. Al riguardo sono da citare i seguenti studi:

- un RCT, multicentrico, in aperto, di fase III, che ha preso in esame 1.013 pazienti dializzati. Di questi, 800 hanno completato la fase di washout e sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere lantanio carbonato (510) o calcio carbonato (267), nella fase di titolazione della dose, per 5 settimane. Alla 5^o settimana le percentuali dei pazienti che hanno ottenuto il controllo del fosforo sierico sono rispettivamente il 57,8% (277 pazienti) nel gruppo lantanio carbonato e il 70,3% (152 pazienti) nel gruppo calcio carbonato. Un totale di soli 429 pazienti hanno continuato la terapia nella fase di mantenimento, per ulteriori 20 settimane e al termine dello studio circa il 65% dei pazienti in entrambi i gruppi ha raggiunto il controllo della fosforemia. Pertanto in questo studio il lantanio carbonato ha dimostrato un'efficacia simile al calcio carbonato nell'ottenere una riduzione dei livelli di fosfato sierico entro il target prefissato; per quanto riguarda gli altri valori target correlati (prodotto Ca x P, PTH e calcemia) sembra esserci un trend a favore del lantanio carbonato, ma le differenze tra i due gruppi non raggiungono la significatività statistica (tranne che per il Ca x P, ma solo alla settimana 17 e non alla fine dello studio). Il lantanio è associato ad una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di episodi di ipercalcemia (0,4% -2 di 533 pazienti vs 20,2% -54 di 67 pazienti).
- un RCT in aperto, multicentrico, che ha valutato la sicurezza a lungo termine (circa due anni) del lantanio carbonato verso la terapia standard (sali di calcio, sevelamer e alluminio idrossido). Sono stati arruolati 1.359 pazienti di cui solo 517 (38%) hanno completato i due anni di trattamento (192 nel gruppo lantanio carbonato e 321 nel gruppo terapia standard). Lo studio non prevedeva un'ipotesi statistica, pertanto i risultati sono riportati senza indicazioni in termini di significatività statistica. L'incidenza di eventi avversi (EA) correlati al trattamento è stata del 22% nel gruppo sperimentale e 13% nel gruppo terapia standard. Sono stati riconfermati tra gli EA più comuni quelli già riportati anche negli studi sul breve periodo, con alcune differenze nelle percentuali tra i due trattamenti (non valutate dal punto di vista della significatività statistica). L'unica differenza segnalata come rilevante è relativa agli episodi di ipercalcemia che è stata riportata nel 4,3% dei pazienti nel gruppo lantanio e nell'8,4% dei pazienti in terapia standard. Al termine dei due anni non sono emerse differenze relativamente agli endpoint secondari di efficacia previsti nello studio: controllo del fosfato sierico (46% nel gruppo lantanio e 49% nel gruppo terapia standard), livelli del calcio sierico e prodotto Ca x P. Anche in questo studio, a parità di controllo sulla fosforemia, viene descritta una maggiore soppressione del PTH nel gruppo in trattamento con la terapia standard rispetto al gruppo lantanio carbonato, a conferma che l'impiego di sali di calcio può correlare con una maggiore soppressione del PTH.
- un RCT in aperto, condotto su 98 pazienti in emodialisi, randomizzati a ricevere lantanio carbonato o calcio carbonato per un periodo di 12 mesi. Lo studio ha analizzato gli effetti dei due farmaci sull'evoluzione dell'osteodistrofia nei pazienti con IRC, utilizzando come parametro gli esiti delle biopsie ossee al baseline e a un anno. La dimensione del campione è scarsa e lo studio non prevede un'ipotesi statistica. I pazienti trattati con lantanio carbonato sembrano andare incontro in percentuale maggiore, rispetto al gruppo trattato con calcio carbonato, a normalizzazione dei parametri istomorfometrici; entrambi i farmaci riducono l'iperfosfatemia nell'intervallo previsto dalle LG K/DOQI; l'incidenza di ipercalcemia è minore nel gruppo trattato con il lantanio (6%) rispetto a quello trattato con calcio carbonato (49%) e la differenza è statisticamente significativa.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali riportati negli studi sono simili per tipologia tra i gruppi a confronto, con variazioni sull'incidenza non sempre coincidenti tra i vari studi. La differenza più evidente e riconfermata in tutti gli studi riguarda l'ipercalcemia, evento che è molto più frequente nel gruppo in terapia standard (15,7% vs 2,9%). Anche per i pazienti in trattamento con lantanio carbonato gli effetti collaterali a carico del tratto gastroenterico (nausea, vomito, diarrea, dolore addominale) sono elevati e rappresentano la principale causa di interruzione del trattamento; con minor frequenza, sono stati segnalati eventi avversi a carico del SNC e periferico (mal di testa, vertigini), del sistema cardiovascolare (edema periferico, ipotensione, aumento dell'intervallo QT) e dell'apparato muscoloscheletrico (mialgie). La percentuale di pazienti che interrompe il trattamento è più elevata nel gruppo lantanio (15,6% vs 5,4%) e la causa principale riguarda la tollerabilità gastrointestinale. Ad oggi si dispone di dati di sicurezza relativi a trattamenti protratti per 2-3 anni anche se la numerosità della casistica si riduce progressivamente con il prolungarsi del tempo (fino a 6 anni per circa 50 pazienti). Sono stati condotti anche studi per determinare la concentrazione di lantanio nell'osso e nel plasma; in particolare il deposito di lantanio nell'osso dopo un anno di trattamento è risultato essere piuttosto basso (fino a $5,5\mu\text{g}$). In 105 biopsie ossee di pazienti trattati con lantanio carbonato, alcuni dei quali per 4,5 anni, sono stati notati livelli di lantanio in aumento nel tempo. Dal confronto delle biopsie ossee (al basale e dopo 1 o 2 anni) non sono emerse differenze nello sviluppo di difetti di mineralizzazione. Non sono disponibili dati sulla deposizione di lantanio in altri tessuti nell'uomo; il lantanio carbonato inoltre non pare associato a problemi di tossicità simili a quelli provocati dai sali di alluminio. Uno studio che ha valutato il deterioramento delle funzioni cognitive in pazienti trattati con lantanio carbonato rispetto ai pazienti in terapia standard; non ha evidenziato differenze tra i due gruppi. Il profilo di sicurezza del farmaco dovrà essere completato con particolare riferimento agli effetti collaterali sul lungo termine.

Cosa questo farmaco modifica/migliora, come modifica il trattamento di riferimento

I possibili vantaggi del lantanio carbonato consistono nell'opportunità di disporre di un composto che esercita un'azione legante sui fosfati, simile ai sali di calcio, ma con minore rischio di indurre ipercalcemia. Inoltre presenta il vantaggio di una migliore compliance rispetto al sevelamer in termini di minor numero di compresse da assumere giornalmente (2-3 cp/die per il lantanio e 7-10 cp/die per il sevelamer).

Considerazioni relative ai costi

Il farmaco ai fini della rimborsabilità è stato collocato in classe A con un prezzo ex-factory (IVA esclusa) di: 126,28 €/conf. 90 cp da 500 mg; 189,44 €/conf. 90 cp da 750 mg; 252,58 €/conf. 90 cp da 1000 mg. Il costo medio di un trattamento mensile (28 gg) varia, a seconda del dosaggio impiegato (da 750 a 3000 mg/die), rispettivamente da circa 58,94 € a circa 235,74 € per paziente. Sulla base dei dati desunti dagli studi clinici il dosaggio medio utilizzato è di circa 2000-2500 mg/die.

Conclusioni

Il lantanio carbonato rappresenta, come il sevelamer, un'ulteriore opzione terapeutica per pazienti che in seguito all'assunzione di sali di calcio, per ridurre il fosforo sierico, sviluppano ipercalcemia. La documentazione disponibile presenta una serie di limiti metodologici e informativi, che non consentono ad oggi di collocare il lantanio carbonato come farmaco di prima scelta nel trattamento dell'iperfosfatemia in pazienti dializzati. E' necessario infatti verificare ulteriormente nell'impiego clinico l'effettiva tollerabilità del lantanio rispetto alle altre terapie disponibili e soprattutto gli aspetti legati alla sua sicurezza a lungo termine. L'interesse dei clinici per il lantanio carbonato è principalmente indirizzato a valutarne l'impiego nel trattamento in associazione e/o in alternativa agli altri chelanti del fosforo con e senza calcio, anche se il disegno degli studi clinici fino ad ora condotti non ha considerato questa ipotesi.

Bibliografia

1. Lantano carbonato (Foznol®). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 42:S1-S202, 2003 (suppl 3)
3. III Edizione Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia, a cura di Bruno Cianciaruso, Carlo Manno e Giovanni Strippoli. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2007; 24 (S37): S1 – S178
4. Finn WF et al: SPD 405-307 Lanthanum Study Group. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2006; 65(3):191-202.
5. Hutchison AJ et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract.* 2005;100(1): c8-19.
6. Hutchison AJ, Maes B et al. Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study. *Nephron Clin Pract.* 2006;102(2):c61-71.
7. Finn WF, Joy MS; LAM-308 Study Group. A long-term, open-label extension study on the safety of treatment with lanthanum carbonate, a new phosphate binder, in patients receiving hemodialysis. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(5):657-64.
8. D'Haese PC, Spasovski GB, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2003; (85):S73-8.
9. Altmann P et al. SPD405-307 Lanthanum Carbonate Study Group. Cognitive function in Stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis: no adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kidney Int.* 2007;71(3):252-9.
10. Freemont AJ et al. Lanthanum Carbonate SPD405-303 Study Group. The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone abnormalities in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 2005;64(6):428-37.

Documento approvato nella seduta della CRF del 20 marzo 2008