

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 13.12.06

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI PARACALCITOLO (ZEMPLAR®) ATC A11CC07

Presentata da

- Dott. Paolo Altieri, Direttore Dipartimento Patologia Renale Az. Ospedaliera G. Brotzu Cagliari
- Dott. Piergiorgio Bolasco, Direttore della U.O. Territoriale di Nefrologia e Dialisi ASL 8 Cagliari

In data Ottobre 2006

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Il paracalcitolo ha dimostrato di possedere la stessa efficacia del calcitriolo nel ridurre i livelli di PTH, ma dimostra un potenziale ipercalcemico e sui livelli di fosforemia inferiore, con effetti benefici sul rimodellamento osseo.”

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE CON IL PARACALCITOLO:

Lo sviluppo di iperparatiroidismo secondario (IPTHS) è una condizione frequente nei pazienti con insufficienza renale cronica in dialisi. La patogenesi è legata a ritenzione di fosfato, ipocalcemia e ridotta produzione renale di calcitriolo che provocano un aumento compensatorio della sintesi e della secrezione dell'ormone paratiroideo (PTH). Quest'ultimo mobilita calcio (Ca) dalle ossa inducendo una serie di alterazioni (osteodistrofia renale: osteoporosi, osteomalacia, osteite fibroso-cistica e osteosclerosi). L'IPTHS si sviluppa con il progredire dell'insufficienza renale e con la durata del trattamento dialitico, sembra associato ad un'aumentata mortalità cardiovascolare probabilmente dovuta alla formazione di calcificazioni vascolari.¹

La prevenzione e il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario prevedono l'impiego di chelanti intestinali del fosforo, supplementi orali di Ca e terapia sostitutiva con calcitriolo sia per os che ev. Quest'ultimo tuttavia può indurre un eccessivo assorbimento intestinale di Ca e fosforo (P) che si accumulano a livello dei vasi e delle articolazioni. Le calcificazioni vasali, soprattutto coronariche, contribuiscono ad aumentare la mortalità per cardiopatia ischemica, nel paziente dializzato.



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La maggior parte delle linee guida attuali non cita il paracalcitolo fra i farmaci da utilizzare nell'insufficienza renale cronica. Solo la LG NKF⁹ cita fra i farmaci per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario ad insufficienza renale cronica in stadio 5 (PTH>300 pg/ml) la vitamina D o analoghi (calcitriolo, alfacacidolo, paracalcitolo, doxercalciferolo).



INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Paracalcitolo (Zemplar® fl 5mcg/ml), analogo sintetico della vitamina D, è stato recentemente immesso in commercio, con procedura di mutuo riconoscimento con l'indicazione “prevenzione e trattamento dell'iperparatiroidismo secondario associato ad insufficienza renale cronica”. Si somministra attraverso la linea centrale in corso di emodialisi oppure, in mancanza di accesso emodialitico, in infusione endovenosa lenta. La dose iniziale deve essere calcolata in base ai livelli iniziali di paratormone con la seguente formula:

Commissione PTR
c/o Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna
Via Roma 223, 09123 Cagliari
Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459
Email: san.segreteriapr@regione.sardegna.it

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 13.12.06

Dose iniziale (mcg) = livello basale di paratormone intatto pg/ml / 80

La somministrazione va effettuata a giorni alterni e senza superare i 40 mcg.

Da segnalare la incompatibilità con eparina in quanto il glicole propilenico, contenuto come eccipiente nella specialità medicinale Zemplar neutralizza l'effetto dell'eparina.



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO (rispetto al placebo):

Sono disponibili 3 RCT di fase III vs placebo condotti su un totale di 220 pazienti (i risultati dei 3 studi più numerosi sono stati pubblicati insieme in un'analisi secondaria)⁵ in cui il paracalcitolo per os si è dimostrato statisticamente più efficace **del placebo** nella riduzione dei livelli di PTH (riduzione dei livelli di PTH di almeno il 30%).

Si fa presente che la formulazione orale del paracalcitolo non è attualmente in commercio.



VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

Gli studi di confronto disponibili sono poco numerosi, fra questi due studi osservazionali ed un unico RCT.

L'RCT è uno studio randomizzato controllato, in doppio cieco, di fase III, multicentrico della durata di 32 settimane, pubblicato nel 2003, che ha confrontato paracalcitolo vs calcitriolo (adottando come dosi equivalenti il rapporto 4:1) su una popolazione di 266 pazienti, con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico². L'esito primario di efficacia era rappresentato dal raggiungimento di almeno il 50% della riduzione dei livelli di PHT rispetto al basale e, gli esiti secondari, dalla valutazione dell'incidenza di ipercalcemia e dell'aumento del Ca x P. L'impiego di chelanti del fosforo è stato mantenuto nel corso dello studio come terapia concomitante, ma occorre sottolineare che, nel periodo di conduzione dello stesso (1995-1996), i chelanti del fosforo utilizzabili erano il calcio carbonato e il calcio acetato e non erano ancora disponibili chelanti come il Sevelamer (Renage[®]), non contenenti calcio.

Al termine dello studio non sono emerse differenze nelle misure di esito principale (raggiungimento del 50% di riduzione dei livelli di PHT rispetto al basale) anche se i pazienti trattati con paracalcitolo hanno raggiunto l'end point più rapidamente rispetto a quelli trattati con calcitriolo (rispettivamente 15^a vs 23^a settimana). Tra i due gruppi non sono emerse differenze nella fosfatemia e nella incidenza del singolo episodio di ipercalcemia (definita come livelli di calcio = 11,5 mg/dL) e/o di aumento del prodotto Ca x P (complessivamente 64% con paracalcitolo vs. 68% con calcitriolo), anche se nei pazienti trattati con paracalcitolo l'incidenza di 2 parametri non precedentemente dichiarati come esiti secondari, ovvero l'ipercalcemia ricorrente (confermata da almeno 2 prelievi di sangue consecutivi) o l'aumento del prodotto Ca x P ricorrente confermata da almeno 4 prelievi consecutivi), è risultata significativamente inferiore rispetto al calcitriolo (18% vs. 33%).

Lo studio utilizza end-point importanti ma surrogati e non vengono fornite informazioni su altri parametri come la riduzione delle calcificazioni cardiache e dei tessuti molli e/o la riduzione della mortalità.

Nell'editoriale di Druke sul N Engl J Med¹⁰ si sottolinea che esistono anche altri due studi di confronto fra paracalcitolo e calcitriolo che non rilevano differenze tra i due farmaci relativamente ai livelli plasmatici di calcio, al prodotto Ca x P e ai valori di PHT. Questi due studi non sono però mai stati pubblicati.

Fra gli studi osservazionali il primo³ è uno studio di coorte storica (retrospettivo) effettuato su 67.399 pazienti dializzati, in cui a 36 mesi, la mortalità è risultata più bassa tra i pazienti trattati con paracalcitolo (n=29.021) rispetto a quelli trattati con calcitriolo (n=38.378): 18% vs.22,3 per anno. Dopo 2 anni, la sopravvivenza è risultata superiore nei pazienti che sono passati a paracalcitolo (73%) rispetto a quelli che hanno fatto il passaggio inverso (64%). Il gruppo paracalcitolo ha inoltre mostrato un minore aumento della calcemia e della fosfatemia insieme ad una diminuzione più marcata del PHT.

L'assenza di randomizzazione e le possibili differenze esistenti nelle caratteristiche di base tra i due gruppi (es. età, razza, durata della dialisi, anamnesi per patologia cardiovascolare) non consentono di attribuire sufficiente attendibilità ai risultati, gli autori stessi dello studio concludono affermando che si rende necessaria una conferma dei risultati ottenuti con uno studio prospettico randomizzato.

Il secondo studio osservazionale retrospettivo⁸, ha valutato la correlazione fra calcemia fosforemia, aumento del paratormone e mortalità cardio vascolare utilizzando due differenti modelli di correlazione. In generale anche in questo caso si conferma l'associazione fra la somministrazione del paracalcitolo e la riduzione della mortalità cardiovascolare. Gli autori dello studio sottolineano però il ruolo fondamentale confondente su alcuni risultati e in particolare della presenza della sindrome da malnutrizione-infiammazione-cachessia e delle differenti scatte

Commissione PTR

c/o Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Via Roma 223, 09123 Cagliari

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriapr@regione.sardegna.it

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 13.12.06

teoricamente operate dai clinici rispetto a trattare o meno i pazienti con analoghi della vitamina D in rapporto al rischio cardiovascolare di base. Nelle conclusioni gli autori affermano che sono necessari studi randomizzati per confermare i risultati ottenuti.



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

L'induzione di un più basso tasso di ipercalcemia e/o iperfosfatemia potrebbe rappresentare un vantaggio dell'uso del paracalcitolo rispetto all'attuale standard terapeutico. Le prove di efficacia a supporto non sembrano confermare tale vantaggio, Il confronto indiretto fra studi sugli analoghi della vitamina D (calcitriolo, alfacalcidolo, paracalcitolo) confrontati con placebo mostra che non ci sono differenze nel loro effetto di indurre un aumento della fosfatemia⁹.

In conclusione per quanto riguarda il beneficio sul rimodellamento osseo, correlato con i livelli ematici di PTH, la LG NKF (unica fra quelle che attualmente citano il paracalcitolo) raccomanda, nei pazienti con insufficienza renale cronica in stadio 5, l'uso del calcitriolo (sulla base dell'evidenza) o del paracalcitolo ed altri analoghi della vitamina D (sulla base di opinioni).

I bias presenti negli studi osservazionali^{3,8} legati all'assenza di randomizzazione e alle differenze esistenti nelle caratteristiche di base tra i due gruppi non consentono di attribuire sufficiente attendibilità ai risultati che attendono di essere confermati da studi prospettici randomizzati.

La carenza di studi controllati randomizzati di confronto, inoltre, non consente di stabilire i reali vantaggi dell'utilizzo di paracalcitolo rispetto al calcitriolo nel trattamento del iperparatiroidismo secondario, pertanto il ruolo del paracalcitolo rimane ancora incerto.



COSTO DEI FARMACI:

Il farmaco ai fini della rimborsabilità è stato collocato in Classe H OSP2 (soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile in ambiente ospedaliero o in ambito extra ospedaliero secondo le disposizioni delle Regioni e Province Autonome), con un prezzo ex-factory di 1.01,00 € a confezione (costo a fiala: 20,5 €); è previsto uno sconto obbligatorio del 7,92% sulle forniture cedute alle strutture del SSN ed è stato stabilito un tetto di spesa annuo pari a 5.574.000 €. In caso di superamento del tetto di spesa a fine anno, è previsto il recupero del maggiore aggravio di spesa tramite un meccanismo automatico di incremento dello sconto sul prezzo ex-factory. Il costo medio del trattamento varia, a seconda del numero di fiale utilizzate, da 1.700 € (80 fiale) a 6.150 € (300 fl) per paziente/anno.

Espressione circa l'inserimento in PTR :      

 = proposta di inserimento **accolta**

Per le seguenti motivazioni:

L'inserimento in prontuario è stato accolto con RMP e il documento sul rationale d'uso del farmaco.

Pur essendo presente un solo studio osservazionale, di grandi dimensioni e ben condotto, che valuta l'efficacia del paracalcitolo verso calcitriolo sulla mortalità dei pazienti dializzati con IPTHS, l'utilizzo di paracalcitolo potrebbe rappresentare un vantaggio nei pazienti con un difficile controllo di PTH e prodotto Ca P o resistenti al trattamento tradizionale.

La Commissione, in attesa di ulteriori dati di letteratura, adotta i criteri di scelta per iniziare la terapia con paracalcitolo riportati nel documento "razionale d'uso del farmaco".

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 13.12.06

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman WG. Et al. Coronary . Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med. 2000 May 18;342(20):1478-83.
2. Sprague SM et Paracalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Kidney Intern 2003; 63:1483-90.
3. Teng M et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paracalcitol or calcitriol therapy. New Engl J Med 2003; 349:446-56.
4. Informazione sui Farmaci del 14/06/06
5. Coyne D, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. Am J Kidney Dis. 2006;47:263-76.
6. Dialogo sui Farmaci n.4/2005
7. Zemplar. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Gennaio 2005
8. Kalantar-Zadeh et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients Kidney International 2006 pp. 1-10
9. NKF K/DOQI Guidelines. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease.
10. N Engl J Med. 2003 Jul 31; 349 (5): 446-56.