

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI SEVELAMER CARBONATO ATC V03AE02 (REVELA®)

Presentata da: Commissione per il Prontuario Terapeutico Regionale

In data settembre 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

Diversa salificazione dello stesso P.A. già inserito in PTR che garantisce una miglior profilo farmaco terapeutico a parità di efficacia.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La patologia cardiovascolare, lo stato infiammatorio cronico e l'ipertiroidismo secondario rappresentano alcune tra le complicanze più frequenti in corso di Insufficienza Renale Cronica (IRC) sin dai primissimi stadi di malattia. Lo stato infiammatorio endoteliale comincia a manifestarsi quando il filtrato glomerulare è ancora ben superiore al valore di 60 ml/minuto. Allo stesso tempo, già, nei pazienti affetti da IRC in Stadio I (secondo la Classificazione NKF), cominciano a presentarsi le prime alterazioni del metabolismo minerale osseo, con le prime modificazioni dei livelli di PTH e di Fosforemia. Parimenti, nei pazienti affetti da IRC, vi è una marcata progressione dello stato infiammatorio cronico con aumentata eterogenesi polidistrettuale dovuta, da un lato alle alterazioni del profilo lipidico, dall'altro ad un aumento di tutte le citochine ad attività pro-infiammatoria (TNF alfa, PDGF, IL-6 ed IL-8) e delle proteine di fase acuta (PCR) ⁽²⁾

Questi tre fattori appena descritti, in realtà, non sono entità morbose a se stanti, ma cooperano tra loro, in sinergia, aumentando il carico complessivo di comorbidità nel paziente nefropatico.

E' accertato da anni che lo stato di IperPTH secondario comporta un aumento della fosforemia e della deposizione di sali di calcio a livello dei distretti vascolari e dei lembi valvolari cardiaci (colpite soprattutto la valvola mitrale e la valvola aortica), con evidenti conseguenze dal punto di vista fisiopatologico e clinico (Cardiomiopatia Ipertensiva, per grave ipertrofia ventricolare sinistra e Cardiomiopatia dilatativa).

2. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale. Renvela è inoltre indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con patologia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/l.

Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio multiterapeutico che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D3 o uno dei suoi analoghi per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

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

Precedentemente all'autorizzazione di sevelamer carbonato in predialisi, la prassi clinica prevedeva l'entrata in dialisi come momento di inizio del trattamento farmacologico chelante, mediante diverse opzioni terapeutiche (es Sali di calcio, Sevelamer, Lantano).

Somministrazione

la posologia di Sevelamer, secondo gli studi clinici sino ad ora pubblicati, comprendenti sia l'utilizzo di Renagel che di Renvela nel paziente NOD, è compresa nell'intervallo di 1,6-4,8 gr/die (pari a 2-6 cpr/die).

3. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Numerose evidenze cliniche, fra cui lo studio RISCAVID, studio italiano pubblicato ad inizio anno, supportano la necessità di effettuare un'accurata scelta del chelante del fosforo ed evidenziano come questa possa impattare pesantemente sulla sopravvivenza dei pazienti in dialisi.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Uno studio di non inferiorità ha documentato tutti i benefici del Sevelamer carbonato con la aggiunta della nuova indicazione per i pazienti in pre-dialisi. Nello studio di Kettler sono stati studiati 46 pazienti con livelli di fosforo serico superiori o uguali a 5.5 mg/dl, non ancora in dialisi, che sono stati trattati con sevelamer carbonato per 8 settimane. Lo studio aveva come obiettivo primario la riduzione del fosforo serico. I risultati hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa del fosforo sierico, del colesterolo totale e LDL ed una buona tollerabilità del trattamento.

Diversi studi hanno dimostrato che la formulazione in carbonato, rispetto alla precedente formulazione in cloridrato, ha un positivo effetto tampone e che l'incremento dei bicarbonati sierici migliora l'acidosi comunemente riscontrata sia nei pazienti già avviati alla dialisi che in pazienti con insufficienza renale cronica avanzata ma non ancora in dialisi. Inoltre è ben tollerato ed ha gli stessi profili di sicurezza del sevelamer cloridrato.

Recentemente, un altro studio ha mostrato che il trattamento con i chelanti del fosforo migliora la sopravvivenza anche nei pazienti con insufficienza renale non ancora in dialisi, suggerendo di fatto che l'intervento farmacologico preventivo sulla cascata di eventi che conduce al danno da dismetabolismo del calcio/fosforo è una delle strategie possibile attuare. La letteratura tuttavia scoraggia ulteriori carichi di calcio, che inciderebbero in modo negativo sulla formazione delle calcificazioni e sulla rigidità vascolare, esponendo pertanto il paziente ad un evitabile aumento del rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare. In questo senso, la terapia con chelanti del fosforo priva di sali di calcio può essere un validissimo presidio terapeutico, da doversi utilizzare anche nel paziente nefropatico non ancora inviato alla dialisi ma con livelli di fosforemia particolarmente elevati.

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

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Per l'indicazione in dialisi il sevelamer carbonato ha pari efficacia, sicurezza e costo del sevelamer cloridrato. Per l'indicazione in predialisi è opportuno ricordare che, fino ad oggi, nessun altro agente chelante - indipendentemente se a base di calcio o meno - ha ottenuto l'indicazione nei pazienti predializzati.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Per l'indicazione in dialisi l'efficacia è sovrapponibile al sevelamer carbonato ed il costo è identico. E' l'unico chelante del fosforo con indicazione in predialisi.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Come riportato, il controllo del fosforo è stato fino ad ora prerogativa del paziente dializzato. Per il paziente in predialisi e con fosforo elevato, considerato il costo di una compressa da 800 mg, pari a 0,87472 euro, e una posologia di 6 compresse/die, il costo giornaliero del trattamento è pari a 6,558 euro.

E' opportuno, infine, rilevare che la posologia di Sevelamer, secondo gli studi clinici sino ad ora pubblicati, comprendenti sia l'utilizzo di Renagel che di Renvela nel paziente NOD, è compresa nell'intervallo di 1,6-4,8 gr/die (pari a 2-6 cpr/die) ^(5;25).

Per quanto concerne invece la nuova indicazione per i pazienti in predialisi, si prevede un aumento della spesa farmaceutica, secondo la seguente ipotesi:

- i dati di letteratura infatti offrono una stima di popolazione di pazienti in predialisi del 9,3%, di cui lo 0,2% con iperfosforemia $>5,5 \text{ ml/dL}$ ⁽²⁷⁻²⁸⁾. Una volta applicati alla popolazione della regione, il risultato è pari a circa 166 pazienti.
- breve durata della permanenza nella condizione di predialisi, che è stimabile nell'ordine di alcuni mesi per i soggetti iperfosfatemici.

Il gruppo di lavoro di Eandi ha sviluppato un modello decisionale che mette a confronto Renagel con calcio carbonato. I risultati, sostanziati da un'analisi di sensibilità, evidenziano un favorevole rapporto di costo efficacia, circa € 32,525 per anno di vita guadagnato.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Per quanto riguarda l'indicazione in dialisi il sevelamer carbonato ha efficacia e sicurezza pari al cloridrato ed un costo identico. Per l'indicazione in predialisi è l'unico chelante del fosforo ad avere al momento l'indicazione, la Commissione stabilisce di monitorare l'uso in predialisi per un anno.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Yeun JY, Levine RA et al C-reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients – JASN 2003 14(S4): 310 – 314;
2. Peiskerová M, Kalousová M, Kratochvílová M, Dusilová-Sulková S, Uhrová J, Bandúr S, Malbohan IM, Zima T, Tesar V. "Fibronectin growth factor 23 and matrix – metalloproteinases in patients with chronic kidney disease: are they associated with cardiovascular disease ?" Kidney Blood Press Res. 2009;32(4):276-83;
3. Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, Yoshihara F, Horio T, Kawano Y. "Coronary Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease." Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Oct 15;
4. Otsuka T, Suzuki M, Yoshikawa H, Sugi K. "Left ventricular diastolic dysfunction in the early stage of chronic kidney disease. J Cardiol. 2009 Oct;54(2):199-204;
5. Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, Russo L, Scafarto A, Andreucci VE. "The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer." Kidney Int. 2007 Nov;72(10):1255-61. Epub 2007 Sep 5;
6. Russo D, Corrao S, Miranda I, Ruocco C, Manzi S, Elefante R, Brancaccio D, Cozzolino M, Biondi ML, Andreucci VE. "Progression of coronary artery calcification in predialysis patients." Am J Nephrol. 2007;27(2):152-8;
7. Raggi P, Kleerekoper M. "Contribution of bone and mineral abnormalities to cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease." Clin J Am Soc Nephrol. 2008 May;3(3):836-43. Review;
8. Eckardt KU, Scherhag A, Macdougall IC, Tsakiris D, Clyne N, Locatelli F, Zaug MF, Burger HU, Drueke TB. "Left Ventricular Geometry Predicts Cardiovascular Outcomes Associated with Anemia Correction in CKD." J Am Soc Nephrol. 2009 Oct 22;
9. Koleganova N, Piecha G, Ritz E. "Vasculotropic effects of calcimimetics." Curr Opin Nephrol Hypertens. 2009 Oct 7;
10. Blacher J, Guerin AP et al "Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end stage renal disease". Hypertension 2001(38): 938 – 942;
11. Panichi V, Bigazzi R, Paoletti S, Mantuano E, Beati S, Marchetti V, Bernabini G, Grazi G, Giust R, Rosati A, Migliori M, Pasquariello A, Panicucci E, Barsotti G, Bellasi A. Impact of calcium, phosphate, PTH abnormalities and management on mortality in hemodialysis: Results from the RISCAVID study J Nephrol. 2010 Mar 26.
12. Sun P.P., Periangayam M.C., Jaber B.L. Sevelamer Hydrochloride use and circulating endotoxin in hemodialysis patients: a pilot cross-sectional study..J. of Renal Nutrition 2009; 19 (5):432-438;
13. Moon-Wang A.Y., Wai-Kei C., Chan I., Wang M., Lui S., Sanderson Long term mortality and cardiovascular risk stratification of peritoneal dialysis patients, using a combination of inflammatory and calcification markers. J.E.. Nephrol. Dial Transplant 2009; 7:1-8;

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

14. Isakova T. et Al Phosphorus Binders and survival on Hemodialysis.. J. of Am Soc Of Nephrol 2009; 20: 388-396;
15. Kettler M., Rix M., Fan S., Pritchard N., Oestergard O., Chasan-Taber S., Heaton J., Duggal A., Kaira A. Efficacy and tolerability of Sevelamer Carbonate in Hyperphosphatemic patients who have Cronic Kidney disease and are not on dialysis. Clin J Am Soc Nephrol 3: 1125–1130, 2008;
16. Demetz J., Block G., Robertson J., Chasan-Taber S., Blair A., Dillon M. and Bleyer AJ A randomized double blind crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients in hemodialysis. Clin Nephrol 2007; 68: 386-391;
17. Fan S., Mitra S., Kaira P., Heaton J., Plone M., Pritchard N., A Randomized crossover design study of sevelamer carbonate and sevelamer hydrochloride tablets in cronic kidney disease patients on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2009 Dec;24(12):3794-9;
18. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, et Al. A comparison of the calcium free phosphate binder Sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1999; 33 (4): 694-701;
19. Goldsmith DR, Scott LJ, Cvetković RS, Plosker GL. Sevelamer hydrochloride: a review of its use for hyperphosphataemia in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. Drugs. 2008;68(1):85-104;
20. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, et Al. Poly [allylamine hydrochloride] (Renagel): a non calcemic phoposphate binderfor the treatment of hyperphosphatemia in cronic renal failure. Am J Kidney Dis. 1997; 29 (1): 66-71;
21. Wauters JP, Uehlinger D, Marti HP. Drug interactions between Sevelamer and cyclosporine. Nephrol Dial Transplant 2004; 19 (7): 1939-40;
22. Amin N. The impact of improved phosphorus control: use of sevelamer hydrochloride in patients with cronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2002 Feb; 17 (2): 340-5;
23. Braunlin W, Zhorov E, Guo A et al. Bile acid bindings to sevealmer HCl. Kidney Int 2002; 62 (2): 611-9;
24. Braun J, Asmus HG, Holtzer H, et al. Long term comparison of calcium free phosphate binders and calcium carbonate: metabolism and cardiovascular calcification. Clin Nephrol 2004; 62 (2): 104-15;
25. Di Lullo L, Floccari F., Polip P. "Clinical benefits of Sevelamer treatment on pre-dialysis patients with stage III-IV chronic kidney disease with sign and symptoms of secondary hyperparathyroidism; poster presentato al XLVII Congresso ERA – EDTA; Monaco 2010;
26. Mario Eandi, Nicola Giotto, Gaia Santagostino Barbone Analisi costo/efficacia di sevelamer nel trattamento dell'iperfosforemia del paziente in dialisi; Farmeconomia e percorsi terapeutici 2004; 5(4):201-218;
27. Minutolo R, De Nicola L, Mazzaglia G, Postorino M, Cricelli C, Mantovani LG, Conte G, Cianciaruso B. Detection and awareness of moderate to advanced CKD by primary care practitioners: a cross-sectional study from Italy. Am J Kidney Dis. 2008 Sep;52(3):444-53;

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

28. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2005 Feb;16(2):520-8. Epub 2004 Dec 22.