

CARBONATO DI LANTANIO

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR CARBONATO DI LANTANIO ATC V03AE03
(FOZNOL®)**

Presentata da :

- Commissione Terapeutica Provinciale di Cagliari

In data febbraio 2008

Per le seguenti motivazioni :

"il carbonato di lantanio viene a porsi come nuova alternativa per il controllo dell'iperfosfatemia nei pazienti in dialisi, superando gli aspetti tossici dei Sali di alluminio e del carbonato di calcio, migliorando le condizioni di trattamento e compliance rispetto a sevelamer, con almeno pari efficacia, ridotta dose somministrata, minori effetti collaterali e riduzione del rischio di acidosi".

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA

L'insufficienza renale cronica¹ è associata a numerose complicanze, che hanno un impatto significativo sulla morbilità e sulla mortalità, tra cui l'anemia, l'osteodistrofia renale, malattie cardiovascolari e l'iperfosfatemia. Quest'ultima, presente nel 70% dei pazienti con insufficienza renale cronica, all'ultimo stadio, sembra essere la principale causa di morte nei pazienti dializzati. L'aumentato livello di fosfati nel sangue è compensato da un iperparatiroidismo secondario, che determina una diminuzione della fosforemia, ma induce una serie di conseguenze a carico del metabolismo del calcio, provocando osteodistrofia renale e calcificazioni dei tessuti molli.



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Attualmente le Linee guida internazionali sull' insufficienza renale cronica raccomandano per il trattamento della iperfosfatemia un trattamento congiunto che prevede oltre la dialisi modificazioni della dieta e somministrazione di chelanti del fosfato.

Le linee guida suggeriscono 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.

Le opzioni terapeutiche per il trattamento della iperfosfatemia sono rappresentate da:

- sali di calcio (carbonato e acetato) ad alte dosi che costituiscono la prima opzione terapeutica
- sevelamer cloridrato
- idrossido di alluminio

CARBONATO DI LANTANIO



INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Il carbonato di lantanio² è stato autorizzato all'immissione in commercio, con procedura di mutuo riconoscimento, ad aprile 2007.

Indicazioni terapeutiche registrate:

Il carbonato di lantanio² è indicato come agente legante del fosfato da impiegarsi nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti affetti da insufficienza renale cronica emodializzati o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD).

Formulazioni disponibili: compresse masticabili da 500 mg - 750 mg - 1000 mg;

La dose giornaliera può variare tra 750 mg e 3000 mg, suddivisa in **due o tre somministrazioni**.

Modalità di somministrazione:

Adulti, compresi gli anziani (> 65 anni)²: la compressa di carbonato di lantanio deve essere assunta (masticandola) con i pasti o immediatamente dopo e la dose giornaliera deve essere suddivisa in base ai pasti. I pazienti devono attenersi alle diete raccomandate per controllare l'assunzione di fosfato e liquidi. Il carbonato di lantanio si presenta sotto forma di compresse masticabili e non richiede l'assunzione di liquidi addizionali. È necessario monitorare i livelli sierici di fosfato e aggiustare la dose ogni 2-3 settimane fino ad ottenere livelli di fosfato accettabili, effettuando successivamente un monitoraggio regolare. E' stato dimostrato che con dosi a partire da 750 mg/die è possibile controllare i livelli sierici di fosfato. La dose massima studiata nelle sperimentazioni cliniche, in un numero limitato di pazienti, è di 3.750 mg. I pazienti che rispondono alla terapia con lantanio normalmente raggiungono livelli sierici di fosfato accettabili a dosi di 1500-3000 mg di lantanio al giorno.

Bambini e adolescenti: La sicurezza e l'efficacia del carbonato di lantanio non sono state valutate in pazienti di età inferiore ai 18 anni.



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA:

Dall'analisi della letteratura è emerso che gli studi disponibili per il carbonato di Lantanio riguardano:

- due studi di dose finding (fase II)
- 4 RCT di fase III (uno verso placebo, tre verso i trattamenti attivi)



VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

Gli studi rilevanti per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza del carbonato di Lantanio sono riconducibili ai tre RCT di confronto verso carbonato di calcio (2 studi) e verso i trattamenti standard (1 studio)

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

CARBONATO DI LANTANIO

Nessun RCT pubblicato è stato disegnato con l'obiettivo principale di confrontare l'efficacia di del carbonato di lantanio vs sevelamer.

Gli studi sono stati condotti prevalentemente in pazienti in trattamento emodialitico e gli schemi di trattamento adottati sono caratterizzati generalmente da tre fasi:

- periodo di wash-out delle precedenti terapie (durata 1-3 settimane) dove i pazienti con fosforemia superiore ai livelli target venivano randomizzati al braccio di trattamento o controllo.
- fase di titolazione del farmaco (4-6 settimane circa)
- Fase di mantenimento (da 4 fino a 20 settimane) per i pazienti a target.

L'endpoint considerato nella maggior parte degli studi è il raggiungimento dei livelli target di fosforemia previsti dalle LG di riferimento al momento della ideazione degli studi.

Carbonato di Lantanio vs carbonato di calcio

Sono stati pubblicati due RCT condotti con schemi di trattamento analoghi.

Il primo studio (**Hutchison 2005**), randomizzato in aperto, ha valutato l'efficacia del carbonato di lantanio nel raggiungimento del controllo della fosforemia in 1013 pazienti dializzati. Di questi, 800 hanno completato la fase di wash out e successivamente sono stati randomizzati, in rapporto 2:1, a ricevere carbonato di lantanio o calcio carbonato.

Alla 5° settimana il controllo del fosforo sierico era stato raggiunto per il 57,8% e 70,3% rispettivamente nei gruppi di trattamento con lantanio carbonato e calcio carbonato.

Alla 20° settimana (fine dello studio) la percentuale di pazienti, (dei 429 che avevano terminato la fase di mantenimento, con i valori di fosforemia a target) era sovrapponibile nei due gruppi (circa il 65%). Per quanto riguarda il prodotto $Ca \times P$ e PTH e calcemia i risultati mostrano una tendenza a favore del lantanio carbonato, ma le differenze osservate non raggiungono la significatività statistica. Si osserva invece un minor numero di episodi di ipercalcemia nel gruppo trattato con lantanio carbonato.

Il lantanio ha mostrato una minore incidenza di ipercalcemia, statisticamente significativa (0.4% vs 20.2%).

Il secondo RCT, (**D'Hease PC et al.**) anche questo randomizzato in aperto, ha valutato l'efficacia del lantanio carbonato a 12 mesi rispetto al trattamento con calcio carbonato in termini di evoluzione dell'osteodistrofia in 98 pazienti con insufficienza renale cronica.

Il disegno dello studio non prevedeva una ipotesi statistica da soddisfare per verificare il raggiungimento degli obiettivi ed è stato condotto su un numero esiguo di pazienti. I parametri istomorfometrici sembrano essere raggiunti in percentuale maggiore nel gruppo di lantanio carbonato; in entrambi i gruppi si osserva il raggiungimento dei livelli target di fosfatemia.

Anche in questo studio l'incidenza di ipercalcemia era maggiore nel gruppo trattato con calcio carbonato (49% vs 6%).

CARBONATO DI LANTANIO

Carbonato di Lantanio vs trattamenti standard:

Uno studio multicentrico randomizzato controllato e condotto in aperto⁵ su gruppi paralleli ha valutato la sicurezza a lungo termine (2 anni) della terapia con carbonato di Lantanio (n=682) vs i trattamenti standard, chelanti del fosfato (calcio acetato, calcio carbonato, sevelamer) (n=677). L'endpoint primario era quello di valutare la sicurezza del trattamento con carbonato di lantanio e quello secondario valutare l'efficacia. Dei 1.359 pazienti arruolati, solo 517 hanno completato lo studio. I risultati sono riportati senza riferimento alla significatività statistica in quanto lo studio non disponeva di una ipotesi statistica. L'incidenza degli eventi avversi è risultata maggiore nel gruppo che assumeva Lantanio carbonato (22%) rispetto a quello di controllo (13%).

L'incidenza di EA è risultata del 73% nel gruppo terapia standard e del 58% nel gruppo di pazienti trattato con lantanio carbonato; 3 di questi (una pancreatite, un'emorragia gastrointestinale e un caso di costipazione) sono stati correlati alla terapia a base di lantanio, mentre nessun EA grave è stato correlato alla terapia standard.

Gli EA più comuni sono stati riportati a carico di:

- tratto GI: nausea (37% nel gruppo lantanio vs 29% nella terapia standard), diarrea (24% in entrambi i gruppi), vomito (27% vs 22%), dolore addominale (17% vs 18%);
- SNC e periferico: mal di testa (22% vs 21%) e vertigini (21% vs 20%);
- sist.cardiovascolare: edema periferico (16% vs 20%) e ipotensione (16% vs 18%);
- apparato muscoloscheletrico: mialgia (21% vs 20%).

Una differenza considerata rilevante riguarda l'incidenza di ipercalcemia: che è stata osservata maggiormente nel gruppo di pazienti in terapia standard rispetto al gruppo trattato con lantanio carbonato (8,4% vs 4,3%). Al termine dello studio l'efficacia dei due trattamenti è risultata sovrapponibile per il controllo della fosfatemia e del rapporto CaxP.

La Linea guida della Società Italiana di Nefrologia³ conclude, sulla base delle evidenze disponibili, che non vi sono differenze tra i diversi chelanti nel controllo dell'iperfosforemia e che i chelanti a base di sali di calcio inducono una maggiore riduzione dei livelli di PTH e maggior frequenza di ipercalcemia.

Informazioni sulla sicurezza

Da scheda tecnica

La sicurezza del lantanio carbonato è stata valutata in tre studi a breve termine in doppio cieco controllati verso placebo, in tre studi caso-controllo a lungo termine e in tre studi in aperto a lungo termine. Tali studi hanno alimentato un database sulla sicurezza composto da un totale di 1754 pazienti trattati con carbonato idrato di lantanio, di cui 495 sottoposti a trattamento per oltre 1 anno e 130 per oltre 2 anni, e rappresenta un'esposizione media di 272 giorni per paziente.

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

CARBONATO DI LANTANIO

Circa il 24% dei pazienti affetti da insufficienza renale terminale che hanno partecipato a tali studi clinici hanno presentato una reazione avversa correlata al farmaco, secondo quanto stabilito dallo sperimentatore. Nessuna reazione avversa (ADR) ha avuto una frequenza superiore al 10%. Le ADR più comunemente riportate ($>1/100$, $<1/10$) sono reazioni gastrointestinali come dolore addominale, stipsi, diarrea, dispepsia, flatulenza, nausea e vomito. Queste sono minimizzate dall'assunzione del farmaco con il cibo, e generalmente scompaiono col tempo in seguito a somministrazione continua

Dagli studi clinici

Gli effetti collaterali riportati nei vari studi clinici, per il lantanio carbonato e il gruppo di confronto, sono simili per tipologia pur riportando una certa variabilità nelle frequenze.

- **Il tasso di interruzione** a seguito di eventi avversi, in uno studio di confronto tra lantanio carbonato e terapia standard, a 2 anni, è risultato rispettivamente di 14% vs 4%.⁵

- Uno studio di estensione è stato condotto al fine di valutare la sicurezza a lungo termine, 12 mesi, su 77 pazienti in trattamento con lantanio carbonato, evidenziando un tasso di **interruzione prematura** dello studio del 59%.⁹

- La differenza più evidente, riconfermata in tutti gli studi riguarda gli episodi di **ipercalcemia**, eventi che sono più frequenti nei pazienti trattati con terapia standard (20,2%vs0,4%)⁴ o nei pazienti trattati con calcio carbonato (8,4% vs 4,3 %)⁵

-Gli eventi avversi riportati più comunemente dai pazienti in trattamento con lantanio carbonato sono a carico **del tratto gastroenterico** (ad esempio nausea, vomito, diarrea, dolore addominale), che rappresentano anche la principale causa di interruzione del trattamento; anche se con minor frequenza, sono stati segnalati eventi avversi a carico del **SNC** e **periferico** (ad esempio mal di testa, vertigini, ecc...), **del sistema cardiovascolare** (edema periferico, ipotensione, aumento dell'intervallo QT, ecc...) e dell'apparato **muscoloscheletrico** (mialgia, ecc...).

- L'agenzia Sanitaria Francese ha posto l'attenzione sulle problematiche legate alla sicurezza del lantanio carbonato, non ancora chiarite in modo definitivo, riguardanti le conseguenze cliniche dell'accumulo del lantanio nel **tessuto osseo** e il **prolungamento dell'intervallo QT**.⁶

- Il lantanio, come altri metalli (Alluminio, Cadmio, Stronzio) si accumula nella ossa,⁶⁻⁸ in uno studio dopo un anno di trattamento è stato osservato che la concentrazione di lantanio nel tessuto osseo aumenta da 0.03 a 1.8 µg/g; le conseguenze di tale accumulo non sono ancora conosciute.

Studi preclinici, inoltre, hanno segnalato l'accumulo del lantanio nel cervello, cuore, fegato, rene e polmone, non sono noti gli effetti a livello del midollo osseo.

- Un altro studio eseguito su pazienti in trattamento con lantanio carbonato da due anni ha riportato il **prolungamento del tratto QT** da 6 a 9 ms, tale prolungamento non è stato associato ad eventi avversi di tipo aritmico.⁶

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

CARBONATO DI LANTANIO

Ad oggi si dispone di consistenti dati di sicurezza relativi a trattamenti protratti per 2-3 anni; la numerosità della casistica si riduce progressivamente con il prolungarsi del tempo (fino a 6 anni per circa 50 pazienti), è quindi necessario un attento monitoraggio dei rischi attraverso interventi di farmacovigilanza.



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Il carbonato di lantanio ha mostrato una efficacia sovrapponibile ai Sali di calcio, il possibile valore aggiunto potrebbe essere rappresentato dal minor rischio di ipercalcemia; rispetto al sevelamer presenta una migliore compliance in termini di minor numero di compresse da assumere giornalmente (2 - 3 cpr/die da 1 g per lantanio carbonato e 7 - 10 cpr/die per sevelamer) e ad oggi il profilo di tollerabilità del lantanio carbonato non comprende casi di acidosi metabolica. Il profilo di sicurezza a lungo termine rimane da stabilire.

Il carbonato di lantanio può rappresentare una scelta alternativa al calcio carbonato e al sevelamer quando questi non sono tollerati o si sono dimostrati inefficaci.

Giacchè gli effetti del carbonato di Lantanio non sono stati studiati sul lungo termine (la maggior parte dei dati di sicurezza si riferiscono a tre anni di trattamento) e non si conoscono i rischi di tossicità derivanti dall'accumulo di Lantanio nell'organismo, l'uso di tale farmaco deve essere sottoposto a monitoraggio intensivo.



VALUTAZIONE COMPARATIVA DEI COSTI:

PRINCIPIO ATTIVO	Dose/die	CLASSE	COSTO TRATTAMENTO DIE
Carbonato di calcio	3000 mg	A	€ 0.27
Sevelamer	1600-7000 mg	A	€ 1.66-8.31
Carbonato di Lantanio	1500-3000 mg	A	€ 4,21-8,42

Espressione circa l'inserimento in PTR :      

 = proposta di inserimento **accolta con restrizioni e/o raccomandazioni**

Per le seguenti motivazioni

Il farmaco è inserito in PTR per pazienti dializzati nei quali è necessario l'impiego di chelanti del fosforo non calcici, quando il sevelamer sia non tollerato o non efficace.

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

CARBONATO DI LANTANIO

BIBLIOGRAFIA

1. Medicinae Doctor - Anno XIV numero 24 - 12 settembre 2007
2. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
3. http://www.sin-italy.org/pdf/linee_guida/2007/linee_guida_2007.pdf (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. Hutchison AJ, et al. Nephron Clinical Practice. 2005; 100: c8-c19. (manca titolo)
5. Finn WF Et al. Long-term safety and efficacy of lanthanum carbonate versus standard therapy Clinical Nephrology vol. 65 n°3/2006 pp 191-202
6. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rapport public d'évaluation-Fosrenol®. Settembre 2005.
7. Prescrire Editorial Staff. Strontium. Prescrire Int 2005; 14: 207-211
8. The Medical Letter. Phosphate Binders. Volume 48; febbraio 2006
9. Finn WF, et al. Clin Nephrol. 2004; 62 : 193-201
10. 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)