

Linee guida terapeutiche /9

**I farmaci per la prevenzione ed il trattamento
delle alterazioni biochimiche e
del metabolismo minerale e osseo
associate alla Malattia Renale Cronica (MRC)
nell'adulto**

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

A cura del Gruppo multidisciplinare sui farmaci di uso nefrologico
Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare

Aggiornamento di luglio 2016

Premessa

La presente linea guida contiene le raccomandazioni condivise con il GdL regionale sui farmaci di uso nefrologico e pone l'attenzione sui farmaci da utilizzare nei pazienti con insufficienza renale cronica sia nella fase conservativa, che dialitica.

Il gruppo di lavoro ha scelto un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso per ognuna delle quali viene presentata un'analisi dettagliata delle prove di efficacia disponibili, delle principali linee guida e documenti di HTA.

Il presente documento in formato tascabile ha lo scopo di presentare:

- le raccomandazioni;
- alcuni strumenti di consultazione utili per la corretta applicazione delle raccomandazioni.

Il testo completo della Linea guida è disponibile on line sul portale E-R Salute all'indirizzo:

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr>

.....

Linee guida terapeutiche n. - Sintesi delle raccomandazioni (luglio 2016)

© Regione Emilia-Romagna 2016

Tutti i diritti riservati. La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare sui farmaci di uso nefrologico della Commissione Terapeutica Regionale Regione Emilia-Romagna.

Stampa: Centro stampa - Regione Emilia-Romagna

I quesiti clinici

Quesito 1. Come vengono classificati gli stadi della Malattia Renale Cronica (MRC)? Cosa si intende per Malattia minerale e ossea secondaria a insufficienza renale cronica (CKD-MBD)?

Quali sono le principali anomalie biochimiche -ad essa correlate ?

Quesito 2. Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica per la prevenzione ed il trattamento delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate alla MRC ?

Quesito 3. Quali sono i farmaci disponibili per la prevenzione ed il trattamento delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate a MRC ?

Quesito 4. Qual è il posto in terapia dei chelanti del fosforo ?

Quesito 5. Qual è il posto in terapia dei preparati a base di vitamina D ?

Quesito 6 Qual è il posto in terapia dei calciomimetici ?

Quesito 7. Nel paziente in dialisi, quale è il rationale e quali sono le evidenze a supporto dell'associazione fra vitamina D attiva (calcitriolo) o del suo analogo sintetico (paracalcitolo) con un calcio mimetico?

La presente sintesi riporta in allegato:

- i valori ematici di Ca, P, PTH e vitamina D e la frequenza dei controlli di tali parametri raccomandati dalle principali LG, nei vari stadi della MRC (*allegati 1-2*, pag 15-17),
- le tabelle con le indicazioni terapeutiche ed il costo stimato per un mese di trattamento con farmaci per il trattamento e la prevenzione dell'iperparatiroidismo secondario associate alla MRC (*allegati 3-4-5*, pag 18-23).

Quesito 1

- **Come vengono classificati gli stadi della Malattia Renale Cronica (MRC)?**
- **Cosa si intende per Malattia minerale e ossea secondaria a insufficienza renale cronica (CKD-MBD)?**
- **Quali sono le principali anomalie biochimiche ad essa correlate ?**

Definizioni

La malattia renale cronica (MRC) viene attualmente classificata in 5 stadi di gravità in base ai valori di Velocità di Filtrazione Glomerulare (VFG) (vedi tabella 1)

Tabella 1

Stadio del danno renale		VFG stimato ml/min/1,73m ²
G1	Normale	≥90
G2	Lieve compromissione	60 - 89
G3a	Da lieve a moderata compromissione	45– 59
G3b	Da moderata a grave compromissione	30 - 44
G4	Grave compromissione	15 - 29
G5	Insufficienza renale terminale	<15

Tabella 2

Grado di albuminuria		Albuminuria mg/24h	Albuminuria/ creatininuria						
			mg/mmol	mg/g					
A1	Normale o lievemente aumentata	<30	<3	<30					
					A2	Moderatamente aumentata	30 - 300	3 - 30	30 - 300

La valutazione congiunta di una riduzione della VFG e di un aumento di albuminuria da 3 o più mesi (vedi tabella 2) definiscono l'entità del rischio di progressione del danno renale distinguendolo in rischio basso, moderato, alto e molto alto (vedi tabella 3).

Per **malattia minerale ossea secondaria a insufficienza renale cronica (CKD-MBD)** si intende l'insieme delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo che si manifestano precocemente nel corso della malattia e le conseguenti manifestazioni cliniche sull'osso e sul sistema cardiovascolare.

Le principali alterazioni (biochimiche) correlate alla MRC sono:

- anomalie dei valori ematici di fosforo (P), di paratormone (PTH), del calcio e del metabolismo della vitamina D;
- alterazioni del turnover osseo e della mineralizzazione;
- calcificazioni vascolari o di altri tessuti molli.

Quesito 2

- **Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica per la prevenzione ed il trattamento delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate alla MRC ?**

Raccomandazione

L'obiettivo della strategia terapeutica nei pazienti con MRC è quello di:

- prevenire il deficit di vitamina D nella sua forma nativa,
- supplementarne la carenza con vitamina D attiva quando la MRC progredisce,
- mantenere calcemia e fosfatemia il più possibile all'interno del range di normalità,
- prevenire e curare l'iperparatiroidismo conclamato e l'iperplasia delle ghiandole paratiroidee.

Dagli studi osservazionali emerge una relazione fra alterati livelli di Ca, P, PTH e vitamina D e rischio di mortalità cardiovascolare (CV), mortalità per tutte le cause e progressione della MRC.

Nessun RCT ha tuttora confermato che la normalizzazione di tali parametri possa modificare l'incidenza di questi esiti clinici, sia in pazienti in fase conservativa che in dialisi.

Il GdL

- ◆ considerato che le LG attualmente disponibili non forniscono raccomandazioni concordanti sui range di riferimento di Ca, P, PTH e vitamina D da mantenere per il controllo e prevenzione delle alterazioni associate al CKD-MBD in corso MRC negli stadi di malattia da CKD 3 a CKD 5d. (*vedi allegato 1*)
- ◆ valutate le evidenze, integrate dall'esperienza clinica,

è concorde nel recepire i valori indicati dalla UK Renal Association [Steddon S 2010] come range a cui fare riferimento nella pratica clinica.

Quesito 3

- **Quali sono i farmaci disponibili per la prevenzione ed il trattamento delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate a MRC ?**

Farmaci disponibili

I farmaci attualmente utilizzati per prevenire o trattare le alterazioni del metabolismo minerale e osseo correlate alla MRC sono i seguenti:

- **i chelanti del fosforo a base calcica** (calcio acetato e calcio carbonato);
- **i chelanti del fosforo non a base di calcio** e privi di alluminio (sevelamer cloridrato, sevelamer carbonato, lantanio carbonato, ossidrossido sucroferrico);
- **la vitamina D nativa** (colecalfiferolo D₃, ergocalciferolo D₂, calcifediolo) insieme alle sue **forme attive** (alfacalcidolo e calcitriolo) e ai suoi **analoghi sintetici** (paracalcitolo è attualmente l'unico disponibile in Italia);
- **i calciomimetici** (cinacalcet).

Per ogni farmaco delle classi considerate, incluso in PTR, sono descritte:

- ◆ le indicazioni registrate e per cinacalcet il possibile uso *off-label* secondo la legge 648/1996 (vedi *allegato 3*)
- ◆ il costo attribuito ad un mese di terapia (vedi *allegato 4*).
- ◆ la rimborsabilità da parte del SSN, la scadenza brevettuale e le modalità prescrittive delle singole specialità medicinali (vedi *allegato 5*).

Quesito 4

- **Qual è il posto in terapia dei chelanti del fosforo ?**

Raccomandazione

Nei pazienti con MRC in **fase conservativa o dialitica** ed elevati livelli di fosfatemia:

- ⇒ **un ridotto apporto** di fosforo attraverso la dieta rappresenta il primo approccio utile.
- ⇒ **I chelanti del P a base calcica** (calcio acetato o calcio carbonato) rappresentano i **farmaci di 1° scelta** nei pazienti ipo o normo-calcemici.

Il GdL raccomanda un più attento monitoraggio dei parametri biochimici nei pazienti in trattamento con vitamina D nativa forma attiva o il suo analogo sintetico.

Il GdL in accordo con le LG KDIGO 2013 raccomanda un uso prudentiale dei chelanti a base di calcio in presenza delle seguenti condizioni:

- * rischio cardio-vascolare elevato (>20% a 10 anni secondo le carte italiane del Progetto CUORE)
- * eleggibilità a trapianto renale, con calcificazioni vascolari e/o valvolari documentate;
- * segni laboratoristici di osso adinamico (valori di PTH sierico persistentemente bassi, fosfatasi alcalina bassa).

L'apporto di calcio elemento, comprensivo di dieta e supplementazione, non dovrebbe comunque superare la dose massima di 2 g/die; la quantità aggiunta con l'apporto farmacologico non dovrebbe essere >1-1,5g/die.

I valori di Ca e P plasmatici dovranno essere monitorati almeno ogni 3 mesi.

(segue)

Raccomandazioni - Quesito 4 (segue)

- ⇒ **I chelanti del P NON a base calcica** dovrebbero essere riservati ai pazienti:
- ipercalcemici (in 1° scelta) **oppure**
 - intolleranti ai chelanti a base calcica **oppure**
 - che non raggiungono il target di fosfatemia con l'apporto di chelanti del P a base calcica alla dose massima consentita.

In assenza di studi di confronto diretto fra i sali di sevelamer e lantanio carbonato, il GdL ritiene che nella maggior parte dei casi, la scelta fra i due farmaci, dovrà avvenire, a parità di tollerabilità, considerando il migliore rapporto costo/beneficio.

Poiché ossi-idrossido sucroferrico ha dimostrato, in un unico studio di confronto con sevelamer, pari efficacia e sicurezza, consentendo l'assunzione di un minor numero di compresse, il GdL lo considera come possibile alternativa nei pazienti con scarsa aderenza terapeutica. Il GdL ribadisce, anche in questo caso, l'opportunità di considerare il rapporto fra i costi e i benefici della terapia.

- ⇒ **L'associazione fra un chelante a base calcica e un chelante non a base calcica**, pur in assenza di RCT può essere un'opzione terapeutica nei pazienti che solo con chelanti a base calcica :
- non raggiungono il target di fosfatemia alle dosi massime efficaci;
 - presentano significativo aumento della calcemia in corso di trattamento con chelanti calcici;
 - non tollerano le dosi massime efficaci dei diversi chelanti.

Quesito 5

- **Qual è il posto in terapia dei preparati a base di vitamina D ?**

Raccomandazione

1. Nei pazienti con MRC **in fase conservativa** (stadi 3a - 5), con carenza di vitamina D [(25(OH)D <30 ng/ml], e assenza di significative alterazione dei livelli di PTH, Ca e P **la vitamina D₃ (colecalfiferolo)** rappresenta il trattamento di **prima scelta**.

(La somministrazione potrà avvalersi dello schema posologico proposto nella tabella 10)

Dovrà essere eseguito un monitoraggio periodico di Ca e P (almeno ogni 6 mesi) ed un controllo dei valori ematici del 25(OH)D con cadenza annuale.

2. Nei pazienti con MRC in **fase conservativa** con livelli di PTH al di sopra dei range di valori definiti dalla UK Renal Association 5° ed. (*vedi tabella 4*), nonostante la supplementazione di vitamina D nativa e/o di chelanti del P:

⇒ **vit D nativa forma attiva o analoghi sintetici** (calcitriolo, alfacalcidolo, paracalcitolo) dovrebbero sostituire/integrare la supplementazione con vitamina D nativa.

Dovrà essere eseguito un monitoraggio periodico di Ca e P (almeno ogni 3 mesi) e, nella fase iniziale del trattamento, un monitoraggio del PTH almeno dopo 3 mesi .

Il GdL pur in assenza di RCT di confronto diretto o verso placebo su esiti clinici rilevanti a supporto di un uso in prima linea degli analoghi sintetici (paracalcitolo) della vitamina D, ritiene prudente limitare, in base al giudizio clinico, l'uso di vitamina D nativa forma attiva e anticipare l'uso dell'analogo sintetico in presenza delle seguenti situazioni cliniche:

- calcificazioni vascolari e/o valvolari documentate in pazienti candidabili a trapianto renale **oppure,**
- rischio cardiovascolare >20% a 10 aa secondo le carte italiane del Progetto CUORE.

(segue)

Raccomandazione - Quesito 5 (segue)

3. Nei pazienti con MRC **in dialisi** (stadio 5d) con livelli di PTH elevati (> 300pg/ml):

⇒ l'uso della **vitamina D forma attiva o di analoghi sintetici** è una delle opzioni terapeutiche.

La decisione di somministrare la vitamina D forma attiva o l'analogo sintetico (se il Ca è elevato: indicativamente >9,5 mg/dl) o il calcio-mimetico, da soli o in combinazione, dovrà essere guidata:

- dalle concentrazioni plasmatiche di Ca, P e PTH;
- dalla presenza di calcificazioni vascolari e/o valvolari documentate in pazienti candidabili a trapianto renale.

Se Ca e P sono in range dovrebbe essere privilegiato l'uso della vitamina D nativa in forma attiva.

Il GDL raccomanda di non iniziare vitamina D forma attiva o analoghi sintetici con valori di Ca >10,4 mg/dl e P >5,3 mg/dl

I valori di Ca e P plasmatici dovranno essere monitorati almeno ogni 2 mesi e il PTH almeno ogni 6 mesi.

Tabella 10 Schema per la supplementazione con vitamina D nativa negli stadi di MRC da 3 a 5d

con valori di 25(OH)D <30 ng/ml	ergocalciferolo orale 50.000 UI/sett. o colecalciferolo orale 10.000 UI/sett per 8 settimane, seguiti da un nuovo controllo dei livelli di 25(OH)D
con valori di 25(OH)D ancora < 30 ng/ml	ripetere un ciclo di ergocalciferolo orale 50.000 UI/sett o colecalciferolo orale 15.000 UI/sett per 8 settimane, senza controllare i livelli di 25(OH)D al termine del ciclo
raggiunti valori di 25(OH)D > 30 ng/ml	proseguire con la dose di mantenimento con ergocalciferolo orale 50.000 UI/mese o colecalciferolo 15.000 UI/mese o 1.000-2.000 UI/die
con valori di 25(OH)D > 100 ng/ml o di calcemia >10.5 mg/dl.	sospendere il trattamento con vitamina D nativa

Quesito 6

- **Qual è il posto in terapia dei calcimimetici (cinacalcet)?**

Raccomandazione

Raccomandazioni del GdL

Nei pazienti con MRC in dialisi (stadio 5d) con livelli di PTH persistentemente elevati (> 585 pg/ml) nonostante la terapia ottimale con chelanti del fosforo alle massime dosi tollerate:

- ⇒ il **cinacalcet può sostituire la vitamina D forma attiva o analoghi sintetici**, in presenza di una delle seguenti condizioni:
- con valori di P e Ca stabilmente ai limiti superiori del range ($P > 5,3$ mg/dl e $Ca > 10,4$ mg/dl secondo le LG della UK Renal association)
 - calcio ampiamente sopra il limite superiore del range indipendentemente dai valori di fosfatemia.

Non iniziare cinacalcet senza vitamina D con valori sierici di $Ca < 8,1$ mg/dl (vedi raccomandazione quesito 7)

Nel primo mese di terapia o dopo variazione del dosaggio va posta attenzione all'eventuale comparsa di ipocalcemia; successivamente i valori di Ca e P dovranno essere monitorati almeno ogni 2 mesi e il PTH ogni 3 mesi.

Quesito 7

- **Nel paziente in dialisi, quale è il razionale e quali sono le evidenze a supporto dell'associazione fra vitamina D attiva (calcitriolo) o del suo analogo sintetico (paracalcitolo) con un calcio mimetico?**

Raccomandazione

L'impiego del calciomimetico, non esclude una sua associazione con la vitamina D (forma attiva/analogo sintetico) sia per il differente sito d'azione di quest'ultima, sia per i possibili benefici aggiuntivi della combinazione.

Il GdL, in presenza di evidenze di bassa qualità metodologica sugli schemi più efficaci, **nei pazienti con MRC in dialisi (stadio 5d) con livelli di PTH persistentemente elevati (> 585 pg/ml)** nonostante la terapia standard ai massimi livelli tollerati (chelante del P + cinacalcet oppure chelante del P + vitamina D forma attiva/analogo sintetico),

suggerisce di valutare la terapia di combinazione con gli obiettivi di raggiungere i valori target raccomandati in un maggior numero di pazienti o di potere ridurre la dose di entrambe le classi di farmaci, al fine di migliorare l'aderenza alla terapia di mantenimento.

E' possibile:

- l'aggiunta di vit D attiva o paracalcitolo se, in corso di terapia con cinacalcet, i livelli sierici di Ca sono al di sotto dei limiti inferiori del target (Ca <8,1 mg/dl) e quelli del P sotto i limiti superiori del target (P <5,3 mg/dl) in più di una determinazione;
- l'aggiunta di cinacalcet se, in corso terapia con preparati a base di vitamina D, i livelli sierici di calcio sono ampiamente sopra il limite superiore del range, in più di una determinazione.

La terapia di combinazione dovrà comunque essere rivalutata almeno ogni 3 mesi anche allo scopo della sospensione/riduzione della dose dell'uno o dell'altro farmaco.

I valori di Ca e P dovranno essere monitorati almeno ogni 2 mesi e il PTH ogni 3 mesi.

ALLEGATI

Allegato 1. Valori ematici di Ca, P, PTH e vitamina D raccomandati dalle principali LG, nei vari stadi della MRC.

Allegato 2. Frequenza dei controlli nei vari stadi della MRC raccomandati dalle principali LG.

Allegato 3. Indicazioni terapeutiche dei farmaci per la prevenzione e la terapia delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate alla MRC.

Allegato 4. Costo di un mese di trattamento.

Allegato 5. Classe di rimborsabilità SSN, modalità prescrittive e scadenza brevettuale dei farmaci per la prevenzione e la terapia delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate alla MRC.

Allegato 1

Valori ematici di Ca, P, PTH e vitamina D raccomandati dalle principali LG, nei vari stadi della MRC

Linee guida	Stadio di MRC	Calcemia (Ca)	Fosfatemia (P)	PTH	Vitamina D
[NICE CG 182 2014]	4-5-	--	--	--	Carenza: <50 nmol/l (<20 ng/ml).
[NICE CG 157 2013]	4-5-	--	0,9-1,5 mmol/l (2,81-4,68 mg/dl)	--	--
	5d	--	1,-1,7 mmol/l (3,43-5,31 mg/dl)	--	--
[SNLG 23 2012]	3-5	--	--	i valori ottimali non sono noti; correggere se i valori sono persistentemente oltre l'intervallo di normalità nonostante un'adeguata gestione dei fattori modificabili	--
	5	--	mantenere i valori nell'intervallo di normalità.	--	--
	5d	mantenere i valori nell'intervallo di	riportare i valori nell'intervallo di normalità	2-9* volte il limite superiore di normalità	--
[KDIGO 2009]	3-5	mantenere i valori nell'intervallo di normalità	mantenere i valori nell'intervallo di normalità.	i valori ottimali non sono noti; correggere se i valori sono persistentemente oltre l'intervallo di normalità nonostante un'adeguata gestione dei fattori modificabili	--
	5d	mantenere i valori nell'intervallo di	riportare i valori nell'intervallo di normalità	2-9* volte il limite superiore di normalità	--

Allegato 1 (segue)

Valori ematici di Ca, P, PTH e vitamina D raccomandati dalle principali LG, nei vari stadi della MRC

Linee guida	Stadio di	Calcemia (Ca)	Fosfatemia (P)	PTH	Vitamina D
[EBPG 2002]	5d	--	2,5-5,5 mg/dL		--
UK Renal Association [Steddon S 2010]	3-4	2,1-2,6 mmol/L (8,1-10,4 mg/dL)	0,9-1,5 mmol/L (2,8-4,6 mg/dL)	15-65 ng/l	25(OH)D > 30ng/ml
	5	2,1-2,6 mmol/L (8,1-10,4 mg/dL)	0,9-1,5 mmol/L (2,8-4,6 mg/dL)	130 – 585ng/l	25(OH)D > 30ng/ml
	5d	2,1-2,5 mmol/L (8,1-10,4 mg/dL)	1,1-1,7mmol/l (3,4-5,3 mg/dL)	130 – 585 ng/l	--

Allegato 2 Frequenza dei controlli nei vari stadi della MRC raccomandati dalle principali LG

Linee guida	Stadio di MRC	Calcio/fosforo	PTH	Vitamina D
[SNLG 23 2012] e [KDIGO 2009]	3 (non in terapia)	6-12 mesi	In base ai valori basali e alla progressione di MRC	baseline
	4 (non in terapia)	3-6 mesi	6-12	
	5 e 5d (non in terapia)	1-3 mesi	3-6	
	NB: In tutti i pazienti in trattamento attivo per CKD-MBD aumentare la frequenza delle misurazioni			
UK Renal Association [Steddon S 2010]	3-4	3-6 mesi	6-12 mesi	
	5	1-3 mesi	3-6 mesi	
	5d	1 v/mese, ravvicinando i controlli in caso di variazioni dai valori target	1-3 mesi, ravvicinando i controlli in caso di variazioni dai valori target	
[KDOQI 2003]	3	12 mesi	12 mesi	
	4	3 mesi	3 mesi	
	5 e 5d	1v/ mese	3 mesi	
	La frequenza delle determinazioni va aumentata in tutti i pazienti in terapia			
[KHA-CARI GUIDELINES 2006]	--	--	1v/mese quando si inizia o si modifica la terapia per l'iperparatiroidismo.	
	5d	--	2-3 mesi	
[NICE CG 182 2014]	1-3b	--	Non è necessario misurare i valori di PTH in assenza di specifiche indicazioni, quali ipercalcemia o sintomi clinici di iperparatiroidismo	
	4-5	Misurare i valori di Ca/P e PTH e, in base al risultato, stabilire il ritmo dei controlli		

Allegato 3 Indicazioni terapeutiche dei farmaci per la prevenzione e la terapia delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate alla MRC.

(Banca dati Farmaci di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/> al 30 giugno 2016)

Chelanti del fosforo a base calcica

calcio carbonato 1250 mg (contenuto Ca elemento 500 mg) calcio carbonato 500 mg (contenuto Ca elemento 200 mg)	<u>Integratore</u> . Non ha scheda tecnica. Viene indicato nei casi di apporto ridotto di calcio nella dieta o di aumentato fabbisogno.
calcio acetato 500 mg (contenuto Ca elemento da 132 a 163 mg a seconda del produttore).	<u>Integratore</u> . Non ha scheda tecnica. Viene indicato nei casi di ridotto apporto di calcio o di aumentato fabbisogno.

Chelanti del fosforo non a base calcica

sevelamer cloridrato os	Per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale . Deve essere usato nel contesto di un approccio multiterapeutico che potrebbe includere integratori del calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D ₃ o uno dei suoi analoghi, per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.
sevelamer carbonato os	Per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale . E' inoltre indicato nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con patologia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico >1,78 mmol/l . Deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D ₃ o uno dei suoi analoghi per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.
lantanio carbonato os	E' indicato in pazienti adulti 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). Inoltre è indicato nei pazienti adulti con nefropatia cronica non in dialisi, con livelli di fosfatemia ≥1,78 mmol/l nei quali una dieta a basso contenuto di fosfati non sia sufficiente a tenere sotto controllo i livelli dei fosfati sierici.
ossi-idrossido sucroferrico os	Per il controllo dei livelli sierici di fosforo in pazienti adulti affetti da malattia renale cronica in emodialisi o dialisi peritoneale . Deve essere somministrato nel contesto di un approccio terapeutico multiplo che può includere supplemento di calcio, 1,25 diidrossi-vitamina D ₃ o uno dei suoi analoghi, o calcimimetici per controllare lo sviluppo di osteodistrofia renale .

(segue)

Allegato 3 (segue) Indicazioni terapeutiche dei farmaci per la prevenzione e la terapia delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate alla MRC. (Banca dati Farmaci di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/> al 30 giugno 2016))

Vitamina D	
colecalfiferolo (D₃) os, im	Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.
Vitamina D forme mono e bi-idrossilate	
calcifediolo o calcidiolo os [25-idrossicolecalciferolo 25(OH)D ₃]	<p><u>BAMBINI</u>: ipocalcemia del neonato, prematuro o immaturo, rachitismo carenziale con ipocalcemia, rachitismo vitamino-resistente, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemie da corticoterapia, da ipoparatiroidismo idiopatico, da anticonvulsivanti.</p> <p><u>ADULTI</u>: osteomalacia nutrizionale (da carenza o malassorbimento), osteomalacia da anticonvulsivanti, osteoporosi con componente osteomalacica, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemia da affezioni epatiche, ipoparatiroidismo idiopatico o post-operatorio, spasmofilia da carenza di vitamina D, osteoporosi post-menopausale.</p>
forma sintetica: alfacalcidolo os [1-alfaidrossicolecalciferolo 1-alfa-(OH)D ₃]	<p>Osteodistrofia da insufficienza renale in dialisi o meno.</p> <p>Ipoparatiroidismo. Rachitismo ed osteomalacia D resistente o D dipendente (pseudo deficitaria). Rachitismo ed osteomalacia da alterazioni renali dovute al metabolismo della vitamina D. Osteoporosi post menopausale.</p>
calcitriolo os, ev	<p><u>Formulazione orale</u>: osteodistrofia renale in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare in quelli sottoposti ad emodialisi. Ipoparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che chirurgico. Pseudoparatiroidismo. Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente. Rachitismo familiare vitamina D pseudodipendente. Osteoporosi post-menopausale.</p> <p><u>Formulazione iniettabile</u>: trattamento della ipocalcemia e/o nell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti sottoposti a dialisi per insufficienza renale cronica.</p>

(segue)

Allegato 3 (segue) Indicazioni terapeutiche dei farmaci per la prevenzione e la terapia delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate alla MRC. *Farmaci di AIFA* (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/> al 30 giugno 2016)

Analoghi sintetici della vitamina D

paracalcitolo os, ev	<p><u>Formulazione orale:</u> prevenzione ed il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti con IRC (negli Stadi 3 e 4) e in pazienti con IRC allo stadio terminale (Stadio 5) sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale</p> <p><u>Formulazione iniettabile:</u> per la prevenzione ed il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica sottoposti ad emodialisi.</p>
-----------------------------	--

Calcimimetici

cinacalcet os	<p>Trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti affetti da IRC in stadio terminale in terapia dialitica di mantenimento. Può essere usato come parte di un regime terapeutico che includa, secondo necessità, chelanti del fosfato e/o vitamina D.</p> <p>Riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con:</p> <ul style="list-style-type: none">• carcinoma paratiroideo.• iperparatiroidismo primario, nei quali la paratiroidectomia sarebbe indicata sulla base dei valori sierici di calcio, ma nei quali l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato.
cinacalcet os (Legge 648/96)	<p>Trattamento dell'ipercalcemia indotta da iperparatiroidismo secondario nei pazienti portatori di trapianto renale.</p>

Allegato 4 Costo di un mese di trattamento

I valori indicati in tabella sono stati calcolati per una posologia (min-max) condivisa nel GdL, sulla base del prezzo di gara Regionale al netto dell'IVA.

**Costo calcolato sulla base del prezzo offerto ad alcune Aziende sanitarie della Regione E-R.

Chelanti del fosforo a base calcica

	Posologia (min-max)	Costo mensile in euro (min-max)
calcio carbonato 1250 mg cps (500 mg calcio elemento)	Fino a 2 cps/die (1 g/die calcio elemento)	Fino a 3,42
calcio carbonato 500 mg cps (200 mg calcio elemento)	Fino a 5 cps/die (1 g/die calcio elemento)	Fino a 4,95
calcio acetato 500 mg cps	Fino a 6 cps/die	Fino a 14,6**

Chelanti del fosforo non a base calcica

sevelamer cloridrato cpr (800 mg)	3 -15 cpr/die Media: 9 cpr/die	Intervallo: 38-190 Media: 114
sevelamer carbonato cpr (800 mg)	3 -6 cpr/die Media 7,5 cpr/die (6 g/die)	Intervallo: 38-76 Media: 95
sevelamer carbonato buste (2,4 g)	1-2 bs/die Media: 2,5 buste/die (6 g/die)	Intervallo: 67,5-135 Media: 169
lantanio carbonato cpr/buste (500-750-1000 mg)	1,5 g-3 g/die	Intervallo: 126-252
ossi-idrossido sucroferrico cpr (500 mg)	3-6 cpr/die Media: 4,5 cpr/die	Intervallo: 107-214 Media: 161 euro

Vitamina D

colecalfiferolo (D3) gtt (10.000 UI/ml flac da 10 ml)	10.000-15.000 UI/sett. ciclo di 8 settimane	Intervallo per ciclo: 1,4-2,1
---	---	-------------------------------

Vitamina D forme mono e bi-idrossilate

calcifediolo gtt (1,5 mg/10 ml flac)	20-75 mg/die	Intervallo: 1-3,75
calcitriolo cps (0,25-0,5 mcg)	0,5-1 mcg/die	Intervallo: 2,52-5,04
calcitriolo ev (1mcg/ml f)	2-6 mcg/sett	Intervallo: 24-72

(segue)

Allegato 4 (segue) Costo di un mese di trattamento

I valori indicati in tabella sono stati calcolati per una posologia (min-max) condivisa nel GdL, sulla base del prezzo di gara Regionale al netto dell'IVA.

**Costo calcolato sulla base del prezzo offerto ad alcune Aziende sanitarie della Regione E-R.

Analoghi sintetici della vitamina D

	Posologia (min-max)	Costo mensile in euro (min-max)
paracalcitolo cps (1-2 mcg)	Conservativa: 7-14 mcg/sett Dialisi: 14 -30 mcg/sett (per valori di PTH da 300 a 700pg/ml)	Conservativa: 99-199 Dialisi: 199-367
paracalcitolo ev (ev 5mcg/ml f)	Dialisi: 10 - 30 mcg/sett (valori di PTH da 300 a 700pg/ml)	Dialisi: 124– 372
Calcimimetici		
cinacalcet cpr (30-60-90 mg)	30-90 mg/die	Intervallo: 185,3-513

Allegato 5 Classe di rimborsabilità SSN, modalità prescrittive e scadenza brevettuale dei farmaci per la prevenzione e la terapia delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate alla MRC.

Farmaco	Classe e regime di fornitura SSN	Aree specialistiche Individuate dalla RER	Brevetto scaduto
Chelanti del fosforo			
calcio carbonato cp 500-1250 mg	Integratore	---	--
calcio carbonato cp 1000 mg	A RR	---	SI
calcio acetato cp	Integratore	---	--
sevelamer cloridrato cpr	A PT RER PHT	Nefrologia, Dialisi	SI
sevelamer carbonato cpr			
sevelamer carbonato buste			
lantanio carbonato cpr/buste			NO
ossi-idrossido sucroferrico cpr	A RRL PT AIFA PHT	Nefrologia, Dialisi	NO
Vitamina D			
calcifediolo gtt	A RR	---	NO
alfacalcidolo cps	A RR	---	NO
colecalfiferolo gtt	A RR	---	SI
calcitriolo cps	A RR	---	SI
calcitriolo fiale	H OSP	---	SI
Analoghi sintetici della vitamina D			
paracalcitolo fiale	A PT RER PHT	Nefrologia, Dialisi	SI
paracalcitolo cps			
Calcimimetici			
cinacalcet cpr	A PT RER PHT	Nefrologia, Dialisi	NO

Gruppo di lavoro multidisciplinare sui farmaci di uso nefrologico RER

Nefrologi

Cianciolo G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)

Mandreoli M. (Azienda USL di Imola)

Marchesini Reggiani G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)

Mosconi G. (Azienda USL della Romagna)

Regolisti G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma)

Scarpioni R. (Azienda USL di Piacenza)

Zamboni A. (Azienda USL di Ferrara)

Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna

Marata A.M. (Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici)

Pasi E. (Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici)

Silvani M.C. (Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici)

Hanno partecipato alla stesura della prima versione del documento anche:

Feliciangeli G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)

Santoro A. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)

Carati D. (Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici)

Sangiorgi E. (Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici)

Mucci M.T. (Servizio Presidi Ospedalieri)

