

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 alla Sanità e alle Politiche Sociali e per l'Integrazione

Settembre 2015

## 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 (settembre 2015)

© Regione Emilia-Romagna 2015

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 <sup>2</sup>
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
			3 - 30	30 - 300
A2	Moderatamente aumentata	30 - 300	3 - 30	30 - 300
A3	Gravemente aumentata	>300	>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);
- **la vitamina D nativa** (colecalfiferolo D<sub>3</sub>, ergocalciferolo D<sub>2</sub>, 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 di:

- \* rischio cardio-vascolare elevato (>20% a 10 anni secondo le carte italiane del Progetto CUORE) **oppure**
- \* 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.

- ⇒ **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 D<sub>3</sub> (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 calciomimetici (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-	--	--	--	<b>Carenza:</b> <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 normalità	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 normalità	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 MRC	Calcemia (Ca)	Fosfatemia (P)	PTH	Vitamina D
[EBPG 2002]	5d	--	2,5-5,5 mg/dL		--
<b>UK Renal Association [Steddon S 2010]</b>	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	
	<b>NB: In tutti i pazienti in trattamento attivo per CKD-MBD aumentare la frequenza delle misurazioni</b>			
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	
	<b>La frequenza delle determinazioni va aumentata in tutti i pazienti in terapia</b>			
[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 29 agosto 2014)

### Chelanti del fosforo a base calcica

**calcio carbonato 1250 mg**  
(contenuto Ca elemento 500 mg)  
**calcio carbonato 500 mg**  
(contenuto Ca elemento 200 mg)

Integratore. 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).

Integratore. 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<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 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  $\geq 1,78$  mmol/l** nei quali una dieta a basso contenuto di fosfati non sia sufficiente a tenere sotto controllo i livelli dei fosfati sierici.

(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.

<b>Vitamina D</b>	
<b>colecalfiferolo (D<sub>3</sub>)</b> os, im	Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.
<b>Vitamina D forme mono e bi-idrossilate</b>	
<b>calcifediolo o calcidiolo</b> os [25-idrossicolecalfiferolo 25(OH)D <sub>3</sub> ]	<p><u>BAMBINI</u>: ipocalcemia del neonato, prematuro o immaturo, rachitismo carenziale con ipocalcemia, rachitismo vitamino-resistente, <b>osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata</b>, 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, <b>osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata</b>, ipocalcemia da affezioni epatiche, ipoparatiroidismo idiopatico o post-operatorio, spasmofilia da carenza di vitamina D, osteoporosi post-menopausale.</p>
<b>forma sintetica:</b> <b>alfacalcidolo</b> os [1-alfaidrossicolecalfiferolo 1-alfa-(OH)D <sub>3</sub> ]	<p><b>Osteodistrofia da insufficienza renale in dialisi o meno.</b></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>
<b>calcitriolo</b> os, ev	<p><u>Formulazione orale</u>: <b>osteodistrofia renale in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare in quelli sottoposti ad emodialisi.</b> Ipoparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che chirurgico. Pseudoipoparatiroidismo. Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente. Rachitismo familiare vitamina D pseudodipendente. Osteoporosi post-menopausale.</p> <p><u>Formulazione iniettabile</u>: <b>trattamento della ipocalcemia e/o nell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti sottoposti a dialisi per insufficienza renale cronica.</b></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.

### *Analoghi sintetici della vitamina D*

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

### *Calcimimetici*

<b>cinacalcet os</b>	<p>Trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti affetti da IRC in <b>stadio terminale in terapia dialitica di mantenimento</b>. 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"><li>• carcinoma paratiroideo.</li><li>• 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.</li></ul>
<b>cinacalcet os</b> <i>(Legge 648/96)</i>	<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.

<b>Chelanti del fosforo a base calcica</b>		
	<b>Posologia (min-max)</b>	<b>Costo mensile in euro (min-max)</b>
<b>calcio carbonato 1250 mg cps</b> (500 mg calcio elemento)	Fino a 2 cps/die (1 g/die calcio elemento)	Fino a 3,42
<b>calcio carbonato 500 mg cps</b> (200 mg calcio elemento)	Fino a 5 cps/die (1 g/die calcio elemento)	Fino a 4,95
<b>calcio acetato 500 mg cps</b>	Fino a 6 cps/die	Fino a 14,6**
<b>Chelanti del fosforo non a base calcica</b>		
<b>sevelamer cloridrato cpr</b> (800 mg)	3 -15 cpr/die Media: 9 cpr/die	Intervallo: 38-190 Media: 114
<b>sevelamer carbonato cpr</b> (800 mg)	3 -6 cpr/die Media 7,5 cpr/die (6 g/die )	Intervallo: 38-76 Media: 95
<b>sevelamer carbonato buste</b> (2,4 g)	1-2 bs/die Media: 2,5 buste/die (6 g/die)	Intervallo: 67,5-135 Media: 169
<b>lantanio carbonato cpr/buste</b> (500-750-1000 mg)	1,5 g-3 g/die	Intervallo: 126-252
<b>Vitamina D</b>		
<b>colecalfiferolo (D3) gtt</b> (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
<b>Vitamina D forme mono e bi-idrossilate</b>		
<b>calcifediolo gtt</b> (1,5 mg/10 ml flac)	20-75 mg/die	Intervallo: 1-3,75
<b>calcitriolo cps</b> (0,25-0,5 mcg)	0,5-1 mcg/die	Intervallo: 2,52-5,04
<b>calcitriolo ev</b> (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**

	<b>Posologia (min-max)</b>	<b>Costo mensile in euro (min-max)</b>
<b>paracalcitolo cps</b> (1-2 mcg)	<b>Conservativa:</b> 7-14 mcg/sett <b>Dialisi:</b> 14 -30 mcg/sett (per valori di PTH da 300 a	<b>Conservativa:</b> 99-199 <b>Dialisi:</b> 199-367
<b>paracalcitolo ev</b> (ev 5mcg/ml f)	<b>Dialisi:</b> 10 - 30 mcg/sett (valori di PTH da 300 a 700pg/ml )	<b>Dialisi:</b> 124– 372
<b>Calcimimetici</b>		
<b>cinacalcet cpr</b> (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
<i>Chelanti del fosforo</i>			
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
<i>Vitamina D</i>			
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
<i>Analoghi sintetici della vitamina D</i>			
paracalcitolo fiale	A PT RER PHT	Nefrologia, Dialisi	SI
paracalcitolo cps			
<i>Calciomimetici</i>			
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)  
Felicciangeli 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)  
Santoro A. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Scarpioni R. (Azienda USL di Piacenza)  
Zamboni A. (Azienda USL di Ferrara)

### Farmacisti

Silvani M.C. (Azienda USL di Imola)

### Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna

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)

### Metodologia e coordinamento

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

