



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de etelcalcetida (Parsabiv®) en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis

IPT, 37/2017. V1

Fecha de publicación: 19 de octubre de 2017[†]

La enfermedad renal crónica (ERC) engloba un conjunto de desórdenes heterogéneos que afectan a la estructura y función del riñón, con presentación clínica muy variable. La prevalencia de ERC se encuentra alrededor del 10% de la población general, siendo más elevada en pacientes de edad superior a 64 años. Alrededor del 1-1,5% requieren tratamiento renal sustitutivo (filtrados glomerulares <15 ml/min/1,73 m²), en la mayoría de los casos hemodiálisis (HD) (1,2).

A medida que la función renal se deteriora aparecen una serie de complicaciones que reflejan la pérdida de función endocrina y exocrina, incluyendo anemia, acidosis, malnutrición y alteraciones óseo-minerales (1). Entre otras manifestaciones, aparecen desajuste electrolítico caracterizado por un descenso en la eliminación de fosfato y en la concentración de calcio. Paralelamente se reduce la producción de vitamina D, que a su vez disminuirá la absorción de calcio a nivel intestinal. La hipocalcemia es el principal estímulo para la liberación de paratohormona (PTH) por la glándula paratiroides. Además la hiperfosfatemia y el descenso en la producción de calcitriol (vitamina D activa), también van a favorecer la estimulación de la glándula paratiroides. Todas estas alteraciones metabólicas y electrolíticas que contribuyen a una estimulación de la glándula paratiroides, favorecerán una hiperplasia de la glándula o hiperparatiroidismo (3,4).

En estadios tempranos de la ERC, y en un intento de normalizar estas alteraciones electrolíticas, la PTH es capaz de reducir la reabsorción de fosfato y aumentar la de calcio a nivel del túbulo proximal renal, así como de aumentar la movilización de calcio óseo. Si estas alteraciones descritas no se corrigen se terminará afectando determinados tejidos diana, principalmente esqueleto y sistema cardiovascular. Es lo que se conoce como enfermedad óseo-mineral asociada a la ERC (3,4).

Las alteraciones esqueléticas (fragilidad ósea y alteraciones en la mineralización) y calcificaciones extraesqueléticas (cardiovasculares y de otros tejidos blandos y calcifilaxis), se asocian con un aumento importante de la morbimortalidad de los pacientes con ERC (5).

El abordaje terapéutico del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con ERC dependerá del grado de enfermedad renal. En el caso de pacientes en estadios avanzados se basa en el empleo de medidas no farmacológicas, como restricción de fosfato en la dieta, asegurando el adecuado aporte proteico y modificaciones en las características y el esquema de diálisis. Entre las medidas farmacológicas figuran el empleo de quelantes del fósforo a nivel gastrointestinal, como las sales de calcio (carbonato o acetato), sales de magnesio, sales de aluminio (hidróxido, carbonato, no

recomendadas en periodos prolongados ya que pueden inducir intoxicación aluminica), carbonato de lantano, oxihidróxido de hierro y agentes no elementales (sevelamero); vitamina D (colecalfiferol, calcifediol), derivados de la vitamina D (calcitriol); activadores selectivos del receptor de vitamina D (paricalcitol); calcimiméticos (cinacalcet). La paratiroidectomía se considera la última alternativa en pacientes con hiperparatiroidismo secundario (HPTs) (4).

El objetivo del tratamiento en pacientes en HD es mantener cifras moderadamente elevadas de PTH entre 150-300 pg/ml. Cifras fuera de ese rango se han asociado con un aumento de la morbimortalidad en pacientes en HD, aconsejando evitar valores por debajo de 100 y por encima de 500 pg/ml. Para ello es imprescindible controlar las concentraciones séricas de calcio (corregido por albúmina) y de fosfato que deberán mantenerse entre 8,4-9,5 mg/dl y 3,5-5,5 mg/dl, respectivamente. Si conseguimos mantener los niveles de calcio y fósforo dentro de esos rangos y a pesar de ello persisten valores elevados de PTH, se sugiere el uso de derivados de vitamina D, activadores del receptor de vitamina D, calcimiméticos o ambos (5-7). Los niveles de PTH por debajo de 100 pg/ml se han asociado a enfermedad ósea adinámica.

ETELCALCETIDA (PARSABIV®) (8)

Parsabiv® (Etelcalcetida) está autorizado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (HPTs) en adultos con ERC sometidos a hemodiálisis.

Han sido autorizadas tres presentaciones en forma de solución inyectable de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg.

Etelcalcetida se puede utilizar como parte de una pauta terapéutica que incluya quelantes del fósforo y/o análogos de la vitamina D, según proceda.

La dosis inicial recomendada es de 5 mg administrados en forma inyección en bolo, tres veces por semana. Posteriormente la dosis se debe individualizar (entre 2,5 y 15 mg) en función de los valores de PTH. Dicha modificación se realiza en incrementos de entre 2,5 y 5 mg y con una frecuencia no superior a 4 semanas, hasta una dosis máxima de 15 mg tres veces por semana. La dosis de etelcalcetide también deberá ajustarse en función del calcio sérico, interrumpiendo su administración en caso de hipocalcemia (calcio sérico ajustado por albúmina <7,5 mg/dl) con o sin síntomas.

Farmacología (8)

El receptor sensible del calcio (CaR) localizado en la superficie de la glándula paratiroides es el principal regulador de la secreción de PTH. Etelcalcetida es un péptido sintético con propiedades calcimiméticas que actúa reduciendo la secreción de PTH mediante su unión y activación del CaR. La reducción en la secreción de PTH se asocia con un descenso concomitante en los niveles séricos de calcio y fosfato.

Eficacia (9, 10, 11)

Diseño de los estudios pivotales

La eficacia de etelcalcetida se basa en tres ensayos clínicos fase III, multicéntricos, aleatorizados doble ciego, de los cuales dos son comparados frente a placebo (20120229 y 20120230) y uno frente a cinacalcet (20120360), en el tratamiento del HPTs en pacientes con ERC y sometidos a HD.

Los tres estudios incluyeron pacientes adultos que recibían HD tres veces por semana durante al menos 3 meses, con HPTs moderado-severo (niveles de PTH > 400 pg/ml para los estudios frente a placebo y >500 pg/ml el estudio frente a comparador activo, cinacalcet) y calcio sérico corregido \geq 8,3 mg/dl. Los sujetos incluidos en los dos ensayos frente a placebo debían recibir dosis estables de quelantes de fósforo o suplementos de calcio y calcitriol

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de marzo de 2017

o activadores selectivos del receptor de vitamina D, mientras que en el ensayo frente a cinacalcet podían recibir o no terapia estándar. Los pacientes fueron excluidos si habían recibido cinacalcet en las 4 semanas (para los estudios frente a placebo) o 3 meses (para el estudio frente a cinacalcet) anteriores a la aleatorización o presentaban historia de trastornos cardiovasculares o convulsiones.

Estudios controlados con placebo

Los estudios 20120229 y 20120230 fueron de superioridad y de diseño idéntico, en los que los pacientes fueron aleatorizados a recibir etelcalcetida o placebo.

Etelcalcetida fue administrado a una dosis inicial de 5 mg al final de cada sesión de hemodiálisis, 3 veces por semana y durante 26 semanas. La dosis se ajustó en las semanas 5, 9, 13 y 17 para alcanzar un nivel prediálisis de PTH ≤ 300 pg/ml. El tratamiento se suspendió temporalmente si la PTH < 100 pg/ml, calcio $< 7,5$ mg/dl o el paciente presentaba una hipocalcemia sintomática. Posteriormente se reanudaba su administración a una dosis inferior.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzó una reducción superior al 30% respecto al valor basal de la PTH durante la fase de evaluación de la eficacia, semanas 20-27. Las variables secundarias incluyeron proporción de pacientes con niveles medios de PTH por debajo de 300 pg/ml y porcentaje de reducción de PTH, calcio, fosfato y producto de calcio-fosfato.

Además los pacientes fueron estratificados según región geográfica (Norteamérica o no), uso de cinacalcet en las 8 semanas previas a la aleatorización y nivel basal de PTH (< 600 pg/ml, ≥ 600 a ≤ 1.000 pg/ml y > 1.000 pg/ml).

Se incluyeron un total de 508 y 515 pacientes, respectivamente. La población incluida fue 57,3% y 63,5% hombres, con una media de edad de 57,7 ($\pm 14,6$) y 58,7 ($\pm 14,3$) años y 34,6% y 35,1% de edad ≥ 65 años para cada uno de los estudios, respectivamente. El nivel basal medio de PTH fue 840 pg/ml. El 33,7%, 45,1% y 21,3% de los pacientes en el estudio 20120229 presentaron valores basales de PTH < 600 pg/ml, entre 600 y 1.000 pg/ml y > 1.000 pg/ml, respectivamente. En el estudio 20120230 estos datos fueron muy similares (32,6%, 46,4% y 21,0%, respectivamente).

Los resultados de los estudios se muestran en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Estudio 20120229.

Semanas 20 a 27	Placebo (n=254)	Etelcalcetide (n=254)
Variable principal		
pacientes con >30% reducción en PTH basal, n (%)	21 (8,3%)	188 (74,0%)
Comparación (OR)	32,46 (18,71;56,31) IC95% p<0,001	
Variables secundarias		
pacientes con PTH ≤ 300 pg/ml, n (%)	13 (5,1%)	126 (49,6%)
Comparación (OR)	22,08 (11,47;42,48) IC95% p<0,001	
% modificación valor de PTH	13,00 ($\pm 2,81$)	-55,11 ($\pm 1,94$)
Diferencia estimada	-71,11 ($\pm 3,39$) (-77,77;-64,46) IC95% p<0,001	
% modificación valor calcio	1,18 ($\pm 0,29$)	-7,29 ($\pm 0,53$)

Semanas 20 a 27	Placebo (n=254)	Etelcalcetide (n=254)
Diferencia estimada	-8,38 ($\pm 0,58$) (-9,52;-7,23) IC95% p<0,001	
% modificación valor de CaxP	-0,19 ($\pm 1,44$)	-14,34 ($\pm 2,06$)
Diferencia estimada	-14,99 ($\pm 2,41$) (-19,73;-10,25) IC95% p<0,001	
% modificación valor de fosfato	-1,31 ($\pm 1,42$)	-7,71 ($\pm 2,16$)
Diferencia estimada	-7,45 ($\pm 2,47$) (-12,31;-2,59) IC95% p=0,003	

Tabla 2 Estudio 20120230.

Semana 20 a 27	Placebo (n=260)	Etelcalcetide (n=255)
Variable primaria		
pacientes con >30% reducción en PTH basal, n (%)	25 (9,6%)	192 (75,3%)
Comparación (OR)	30,80 (18,18;52,17) IC95% p<0,001	
Variables secundarias		
pacientes con PTH ≤ 300 pg/ml, n (%)	12 (4,6%)	136 (53,3%)
Comparación (OR)	33,92 (16,35;70,37) IC95% p<0,001	
% modificación valor de PTH	13,72 ($\pm 2,50$)	-57,39 ($\pm 1,91$)
Diferencia estimada	-71,34 ($\pm 3,15$) (-77,53;-65,14) IC95% p<0,001	
% modificación valor calcio	0,58 ($\pm 0,29$)	-6,69 ($\pm 0,55$)
Diferencia estimada	-7,20 ($\pm 0,60$) (-8,38;-6,03) IC95% p<0,001	
% modificación valor de CaxP	-1,06 ($\pm 1,42$)	-15,84 ($\pm 1,57$)
Diferencia estimada	-14,58 ($\pm 2,07$) (-18,65;-10,51) IC95% p<0,001	
% modificación valor de fosfato	-1,60 ($\pm 1,42$)	-9,63 ($\pm 1,61$)
Diferencia estimada	-8,04 ($\pm 2,09$) (-12,15;-3,92) IC95% p<0,001	

El análisis de subgrupos para ambos estudios combinados no mostró diferencias sustanciales en la variable principal según la estratificación por valor de PTH basal o uso previo de cinacalcet (Tabla 3).

La eficacia a largo plazo se evaluó en una extensión abierta de 52 semanas adicionales de los dos estudios pivotaes que incluyó 384 pacientes en tratamiento con etelcalcetida. Los resultados de la fase de extensión mostraron que, de forma global, el 64,5% y el 66% de los pacientes alcanzaron una reducción de PTH $> 30\%$ en relación

al dato basal en la evaluación a los 6 y 12 meses respectivamente. La proporción más alta fue la alcanzada en el grupo de pacientes que procedía del brazo placebo en los estudios originales. Igualmente, una mayor proporción de pacientes con PTH basal <600 pg/ml alcanzó PTH <300 pg/ml en la evaluación a los 6 y 12 meses. Por lo tanto la reducción en los niveles de PTH se mantuvo durante 78 semanas de tratamiento.

Tabla 3. Diferencia estimada en % de pacientes con >30% reducción en PTH basal (datos combinados estudios 20120229 y 20120230) por subgrupos.

Subgrupos	n	OR	LI#	LS#
iPTH basal <600pg/ml	341	24,98	13,44	46,43
iPTH basal 600-1.000pg/ml	458	35,13	20,01	61,69
iPTH basal >1.000pg/ml	224	26,41	11,92	58,50
Uso cinacalcet: SI*	198	21,65	9,45	49,61
Uso cinacalcet: NO*	825	32,62	21,39	49,74

*Uso en las 8 semanas previas a la aleatorización. # LI (límite inferior); LS (límite superior).

Estudio con comparador activo

El estudio 20120360 fue un ensayo de no inferioridad en el que los pacientes fueron aleatorizados a recibir etelcalcetida o cinacalcet.

Etelcalcetida fue administrado a una dosis inicial de 5 mg al final de cada sesión de hemodiálisis, 3 veces por semana vs cinacalcet 30 mg diarios vía oral. La dosis se ajustó con incrementos de 2,5 a 5 mg para etelcalcetida (máximo 15 mg, tres veces por semana) y 30 mg para cinacalcet (máximo 180 mg diarios), cada 4 semanas, para alcanzar un nivel prediálisis de PTH entre 100 y 300 pg/ml. El tratamiento se suspendió temporalmente cuando la PTH < 100 pg/ml, el calcio < 7,5 mg/dl o el paciente presentaba una hipocalcemia sintomática. Posteriormente se reanudaba su administración a una dosis menor.

La variable principal del estudio fue la proporción de pacientes que alcanzó una reducción > 30% del nivel basal de la PTH durante el periodo de evaluación de eficacia (desde la semana 20 hasta la semana 27). El estudio se diseñó para evaluar la no inferioridad de etelcalcetida vs cinacalcet (se estableció un delta del 12%). Una vez demostrada la no inferioridad, se evaluó la superioridad para esta misma variable. Como variables secundarias se estudió el porcentaje de pacientes que consiguió una reducción > 50% del nivel basal de PTH y la media de días con náuseas y vómitos semanales en las primeras 8 semanas. El diseño para estas variables fue para demostrar superioridad de etelcalcetida.

Además los pacientes fueron estratificados según los niveles de PTH (< o ≥ 900 pg/ml) y región (Norteamérica o no).

Un total de 683 pacientes fueron aleatorizados, 340 en el brazo de etelcalcetida y 343 en el de cinacalcet. La población incluida fue 56,2% hombres, con una media de edad de 54,7 (±14,1) y 26,1% de edad ≥65 años. El 49,8% y 50,2% presentaron valores basales de PTH < y ≥ 900 pg/ml, respectivamente.

Los resultados del estudio se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Estudio 20120360.

Semana 20 a 27	Cinacalcet (n=343)	Etelcalcetida (n=340)
Variable primaria		
pacientes con >30% reducción en PTH basal (no inferioridad), n (%)	198 (57,7%)	232 (68,2%)
Diferencia estimada	-10,48% (-17,45;-3,51) IC95%	
Variabes secundarias		
pacientes con >30% reducción en PTH basal (superioridad), n (%)	198 (57,7%)	232 (68,2%)
Comparación (OR)	1,59 (1,16;2,17) IC95% p=0,004	
pacientes con >50% reducción en PTH basal (superioridad), n (%)	138 (40,2%)	178 (52,4%)
Comparación (OR)	1,65 (1,21;2,23) IC95% p=0,001	
Media días con náuseas y vómitos semanales*	0,3 (±0,03)	0,4 (0,04)
Razón tasas etelcalcetida:cinacalcet	1,2 (0,89;1,49) IC95% p=0,27	

* En primeras 8 semanas.

El análisis de subgrupos no mostró diferencias sustanciales en la variable principal según el valor de PTH basal o uso previo de cinacalcet (Tabla 5).

Tabla 5. Diferencia estimada en % de pacientes con >30% reducción en PTH basal según subgrupos.

Subgrupos	n	OR	LI#	LS#
iPTH basal <900pg/ml	321	1,54	0,96	2,47
iPTH basal ≥900pg/ml	353	1,59	1,03	2,46
Uso cinacalcet: SI*	172	1,57	0,83	2,95
Uso cinacalcet: NO*	511	1,55	1,07	2,24

*Uso en los 3 meses previos a la aleatorización.

LI (límite inferior); LS (límite superior).

Se llevó a cabo un análisis exploratorio de marcadores óseos, incluyendo variables como la modificación de fosfatasa alcalina ósea específica (BSAP), telopéptido-C colágeno (CTX) y factor de crecimiento de fibroblasto 23 (FGF-23). Se observaron reducciones numéricas superiores en BSAP (-10,76 ±2,59 mcg/ml vs -0,27±2,16 mcg/ml), CTX (-1.048,22±72,91 ng/L vs -425,30±78,05 ng/L) y FGF-23 (-6.443,7±1.172,5 pg/ml vs -1.671,3±850,7 pg/ml) para etelcalcetida en relación a cinacalcet, respecto al valor basal en la semana 27.

Seguridad (9)

Para evaluar la seguridad se incluyeron los datos agrupados de los tres estudios pivotaes y se hizo un análisis de los datos de los estudios de extensión.

Se evaluaron un total de 1.655 pacientes que recibieron al menos una dosis de etelcalcetida con una media de exposición de 39,5 semanas. La dosis más frecuentemente usada fue 5 mg en el 40% de los pacientes tratados.

De los 1.016 pacientes incluidos en los estudios controlados con placebo, 461 (91,7%) y 410 (79,9%) experimentaron efectos adversos (EA) en el brazo de etelcalcetida y placebo, respectivamente. Por otro lado en el estudio con control activo de los 679 pacientes incluidos, 314 (92,9%) y 307 (90%) experimentaron EA en el brazo de etelcalcetida y en el de cinacalcet, respectivamente. En aproximadamente un 60% de los casos fueron leves o moderados. En el 2% de los casos en los estudios controlados con placebo y en el 5% en el estudio con control activo suspendió el tratamiento por EA, independientemente del brazo de tratamiento. La incidencia de EA que acabaron en muerte fue de aproximadamente un 2% en todos los estudios y brazos de tratamiento.

El EA más frecuente en todos los estudios fue la hipocalcemia asintomática que ocurrió en el 64-68% los pacientes que recibieron etelcalcetida, 10,1% de los que recibieron placebo y 59,8% de los que recibieron cinacalcet. etelcalcetida.

Otros efectos adversos muy frecuentes ($\geq 5\%$) fueron espasmos musculares, náuseas, vómitos, diarrea, e hipocalcemia sintomática.

En los estudios de extensión el 73,4% de los pacientes presentaron un EA, siendo los más frecuentes los mismos que los observados en los estudios pivotaes.

Efectos adversos de especial interés

Hipocalcemia

La mayoría de los eventos de hipocalcemia e hipocalcemia sintomática fueron leves o moderados. En los estudios controlados con placebo hubo una mayor proporción de pacientes en el grupo que recibió etelcalcetida con al menos un valor de calcio total corregido < 7 mg/dl (7,6% etelcalcetida vs 3,1% placebo), $< 7,5$ mg/dl (27,1% etelcalcetida vs 5,5% placebo) y $< 8,3$ mg/dl (78,6% etelcalcetida vs 19,4% placebo). En estos estudios el 1% de los pacientes en el grupo de etelcalcetida y un 0% en el de placebo suspendieron el tratamiento por hipocalcemia.

Los efectos adversos secundarios a hipocalcemia fueron:

- Neuromusculares como parestesia, hipoestesia y mialgias fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron etelcalcetida vs. placebo (4,8%; 1,8%, 1,6% en etelcalcetida y 0,6%, 0,8% y 0,2% en placebo), respectivamente. La frecuencia de estos efectos adversos también fue superior en el grupo que recibió etelcalcetida vs. cinacalcet (2,1%, 1,2%, 1,5% en el grupo de etelcalcetida y 1,8%, 0,9% y 0,6% en el de cinacalcet).
- Síntomas asociados a repolarización cardíaca (prolongación del intervalo QT/Torsades de pointes, síncope, convulsiones, arritmias ventriculares y muerte súbita), éstos fueron similares en frecuencia en todos los grupos de tratamiento siendo en general inferior al 1%. La incidencia de prolongación del intervalo QT fue baja, siendo mayor en los grupos que recibieron etelcalcetida tanto para los estudios frente a placebo (1,2% etelcalcetida vs. 0,6% placebo) como en el estudio frente a cinacalcet (0,3% etelcalcetida vs. 0% cinacalcet).
- Convulsiones, con una frecuencia similar en todos los grupos de tratamiento de aproximadamente un 1%.

Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

En los estudios controlados con placebo la incidencia de insuficiencia cardíaca que requirió hospitalización fue superior en el grupo que recibió etelcalcetida frente al de placebo (2,2% vs. 1,2%).

Síntomas gastrointestinales

Los EAs para etelcalcetida en los estudios frente a placebo fueron náuseas 10,7% y vómitos 8,9%, respecto al 6,2% y 5,1% del grupo placebo.

En el estudio con control activo etelcalcetida presentó náuseas en un 18,3%, vómitos en un 13,3% y diarrea en un 6,2%. Estos efectos adversos aparecieron también en el grupo que recibió cinacalcet (náuseas 22,6%; vómitos 13,8% y diarrea 10,3%).

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos el 7,1% de los pacientes tratados con etelcalcetida hasta seis meses presentaron anticuerpos, si bien el 80,3% de éstos los presentaban previamente. No hubo evidencias de que estos anticuerpos anti-etelcalcetida influyeran en el perfil farmacocinético, en la respuesta clínica o en el perfil de seguridad.

Fracturas

El porcentaje de pacientes con fractura fue inferior en el grupo de etelcalcetida vs. placebo, siendo de 1,6% y 2,9% respectivamente. Por otro lado el porcentaje fue similar en comparación con cinacalcet siendo de un 2,1% en el grupo que recibió cinacalcet y de 2,6% en el de etelcalcetida.

Hipofosfatemia

Hubo una mayor proporción de pacientes con hipofosfatemia en el grupo que recibió etelcalcetida vs. placebo siendo de un 1,4% y un 0,4%, respectivamente. En el estudio controlado con cinacalcet fue de un 1,5% en el grupo de etelcalcetida y de un 0,9% en el de cinacalcet.

Trombosis del acceso vascular

Se observó una incidencia similar en todos los grupos de tratamiento (3-6%). La mayoría fueron leves o moderados y en ningún caso se tuvo que suspender el tratamiento.

Enfermedad ósea adinámica

La incidencia de pacientes con $PTH < 100$ pg/ml fue ligeramente superior en el grupo que recibió etelcalcetida, sin embargo no hubo en ninguno de los grupos de tratamiento pacientes que presentaran enfermedad ósea adinámica.

Interacción

Se llevaron a cabo estudios preclínicos que concluyeron que etelcalcetida no se metaboliza, ni induce, ni inhibe al CYP-P450 por lo que el riesgo de interacciones farmacocinéticas a este nivel es mínimo.

Efectos adversos graves

La incidencia de EA graves fue de un 25,8% vs. un 29% en el grupo de tratamiento de etelcalcetida y placebo respectivamente. En el estudio con comparador activo fue de un 25,1% vs. 27,3% en el grupo de etelcalcetida y en el de cinacalcet respectivamente.

Hubo un total de 11 (2,2%) muertes en el grupo de etelcalcetida y 15 (2,9%) en el grupo placebo en los estudios controlados con placebo. En el estudio con control activo fueron 9 (2,7%) en el grupo de etelcalcetida y 6 (1,8%) en el de cinacalcet.

Ninguno de los efectos adversos graves y de las muertes fueron asociadas al tratamiento con etelcalcetida.

Seguridad en poblaciones especiales

La incidencia de EA fue similar en los grupos de edad < 65 años y ≥ 65 años en los grupos que recibieron etelcalcetida siendo aproximadamente de un 90%. En los ≥ 75 años fue algo superior, un 94,4%.

DISCUSIÓN

Etelcalcetida es un fármaco calcimimético indicado en el tratamiento de HPTs en adultos con enfermedad renal crónica sometidos a HD (8). La instauración de tratamiento en el caso de pacientes con HPTs y ERC se realiza con el fin de evitar la hiperfosfatemia, mantener los niveles de calcio y fosfato adecuados, así como los de PTH. Todo ello con el objetivo final de manejar las alteraciones del metabolismo óseo-mineral y las calcificaciones cardiovasculares y de otros tejidos blandos (2).

En el abordaje terapéutico de este grupo de pacientes, la utilización de calcimiméticos se debe considerar en pacientes con ERC avanzada sometidos a diálisis (estadio 5D). Éstos se asocian a otras estrategias farmacológicas y terapéuticas, como control de la dieta, uso de quelantes del fósforo, vitamina D y sus derivados, activadores selectivos del receptor de vitamina D, así como la propia diálisis (5).

Para poder posicionar etelcalcetida en relación a otros calcimiméticos disponibles, nos basamos en los resultados de los tres ensayos clínicos pivotaes en los que se compara el fármaco frente a placebo en dos de ellos y frente a cinacalcet en el tercer estudio. En los dos ensayos frente a placebo todos los pacientes incluidos recibieron además terapia estándar (quelantes del fosfato, suplementos de calcio y activadores selectivos de receptores de vitamina D), mientras que en el ensayo frente a cinacalcet podían recibir o no terapia estándar.

Los dos estudios de etelcalcetida frente a placebo demostraron la superioridad del primero en la reducción de PTH, tras 26 semanas de tratamiento. La superioridad se midió utilizando variables intermedias, consideradas adecuadas desde el punto de vista del manejo de la patología (% de pacientes con reducción de PTH >30% en relación al dato basal y al % de pacientes con valores de PTH \leq 300 pg/ml). Además, los datos se complementaron con resultados en reducción de calcio, fosfato y producto CaxP, observándose una mayor reducción de éstos con etelcalcetida vs. placebo.

Etelcalcetide carece de estudios que evalúen la morbimortalidad cardiovascular a largo plazo. En el caso de cinacalcet el estudio EVOLVE (13) evaluó como variable principal el tiempo hasta muerte o aparición de eventos cardiovasculares no mortales en pacientes con HPT sometidos a HD. Los resultados no mostraron diferencias frente a placebo [HR 0,93 (IC95% 0,85-1,02)].

El análisis de subgrupos para ambos estudios combinados no mostró diferencias sustanciales en el control de la PTH según la estratificación por valor de PTH basal (<600 pg/ml, entre 600-1.000 pg/ml y >1.000 pg/ml) o uso previo de cinacalcet. El reducido tamaño de algunos de estos subgrupos y la variabilidad observada no permitieron extraer conclusiones robustas al respecto.

En la evaluación de la eficacia de etelcalcetida frente a comparador activo, etelcalcetida demostró, empleando también variables intermedias, primeramente, la no-inferioridad frente cinacalcet en el % de pacientes que redujo >30% el valor de PTH basal (63,9% vs 77,9% para cinacalcet y etelcalcetide, respectivamente). Posteriormente se demostró la superioridad estadística para esta misma variable (57,7% vs 68,2% para cinacalcet y etelcalcetide, respectivamente), así como para el % de pacientes que redujo >50% el valor de PTH basal (40,2% vs 52,4% para cinacalcet y etelcalcetide, respectivamente). Sin embargo, la magnitud de las diferencias encontradas para la variable principal no superaron el límite de no-inferioridad definido previamente, lo que podría cuestionar la relevancia clínica de este resultado.

Por otra parte, es importante resaltar como incertidumbre sobre los resultados de eficacia que la titulación de las dosis de etelcalcetida se realizó de manera más acelerada, en relación a la de cinacalcet. Teniendo en cuenta que además el efecto del tratamiento con cada titulación fue siempre a favor de etelcalcetida, es posible que este hecho permitiera optimizar las dosis de etelcalcetida en el periodo previo a la medición de los resultados de eficacia. Para poder alcanzar

el objetivo terapéutico, una proporción considerable de pacientes en el grupo etelcalcetida (18-23%) recibió dosis máximas del fármaco (15 mg). Este hecho además fue acompañado de una mayor proporción de pacientes con etelcalcetida (23%) vs cinacalcet (19%) que necesitó interrumpir el tratamiento temporalmente, tiempo durante el cual se aumentaron las dosis de análogos de vitamina D, quelantes del fosfato y/o suplementos del calcio.

Es importante considerar que los pacientes incluidos en el estudio frente a comparador activo, podían recibir o no terapia estándar, independientemente del grupo de tratamiento al que fueron asignados (cinacalcet o etelcalcetida). Sin embargo no se disponen de los datos de cómo se distribuyeron entre los dos grupos de tratamiento, y por lo tanto si esto afectó o no al resultado de eficacia.

En el análisis de subgrupos llevado a cabo no se mostraron diferencias sustanciales en el control de la PTH según el valor de PTH basal (<900 pg/ml ó \geq 1.000 pg/ml), o uso previo de cinacalcet. El reducido tamaño de algunos de estos subgrupos y la variabilidad observada no permitieron extraer conclusiones robustas al respecto.

En relación a la eficacia de etelcalcetida, ésta se mantuvo en las fases de extensión hasta la semana 78, lo que se puede considerar relevante en el caso de tratamientos de larga duración.

El análisis exploratorio de marcadores óseos mostró reducciones superiores en variables subrogadas (BSAP, CTX y FGF-23) en los grupos que recibieron etelcalcetida vs cinacalcet. Sin embargo no se evaluaron variables de eficacia clínicas de mayor relevancia como las fracturas óseas, la necesidad de paratiroidectomía u otros síntomas asociados al HPTs. Para ello se necesitarían estudios a largo plazo que incluyeran un número más elevado de pacientes. Cabe tener en cuenta que en la evaluación de la seguridad se observó una incidencia de fracturas óseas baja y muy similar entre el grupo de tratamiento de etelcalcetida y el de cinacalcet.

Desde el punto de vista de la seguridad los EA descritos para etelcalcetida son similares a los ya definidos para cinacalcet y son debidos al mecanismo de acción de éstos fármacos. Los más frecuentes fueron los relacionados con la hipocalcemia como parestesias, mialgias, calambres, tetania, convulsiones y prolongación del intervalo QT, siendo la mayoría leves o moderados. Raramente obligaron a suspender el tratamiento (1,8% en los estudios frente a placebo y 5,6% frente a cinacalcet).

Por tanto teniendo en cuenta los EA asociados a hipocalcemia la dosis de ambos calcimiméticos deber ser ajustada según los niveles de calcio total corregido y la aparición de síntomas relacionados con la hipocalcemia. (8,12).

La aparición de hipofosfatemia e hipocalcemia fue superior en los grupos que recibieron etelcalcetida. Ésto pudo ser debido al esquema de titulación empleado para etelcalcetida, que fue más acelerado que el utilizado para cinacalcet.

Etelcalcetida se administra por vía intravenosa 3 veces por semana, al finalizar la sesión de hemodiálisis, y esto podría favorecer el cumplimiento terapéutico frente a la vía oral de cinacalcet, si bien esto no ha sido evaluado en los estudios realizados. El beneficio con respecto a los incidencias de trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) esperable para la administración intravenosa de etelcalcetida no se observó en relación a cinacalcet. En relación a la vía de administración la incidencia de trombosis del acceso venoso fue similar en todos los grupos de tratamiento.

La supresión prolongada de los niveles de PTH por debajo de 100 pg/ml podría asociarse con el desarrollo de enfermedad ósea adinámica, si bien en los estudios con etelcalcetida este EA no se observó, lo que podría deberse al corto período de seguimiento.

A diferencia de cinacalcet y según estudios de interacciones *in vitro*, etelcalcetida no inhibe o induce enzimas del citocromo P450 ni

tampoco es sustrato de dichas enzimas. Sin embargo, cinacalcet se metaboliza en parte por las enzimas CYP3A4 y CYP1A2 y es un inhibidor potente de la CYP2D6 (12). Ello supone la potencial aparición de interacciones entre cinacalcet y otros medicamentos que se administren conjuntamente.

Los ensayos clínicos evaluados no incluyeron pacientes con antecedentes de ciertas enfermedades cardiovasculares o anormalidades cardíacas, si bien es cierto el riesgo cardiovascular está de por sí aumentado en este grupo de población.

CONCLUSIÓN

Etelcalcetida ha demostrado ser superior a placebo en el tratamiento del HPTs en pacientes con ERC sometidos a HD. Asimismo ha demostrado ser superior estadísticamente a cinacalcet en este grupo de pacientes. Con los datos disponibles no se ha demostrado que la magnitud de la diferencia entre ambos tratamientos sea clínicamente relevante.

Ambos calcimiméticos presentan un perfil de seguridad similar, derivado de su propio mecanismo de acción.

Considerando los resultados de eficacia y seguridad, etelcalcetida puede considerarse una opción de tratamiento similar a cinacalcet en pacientes con HPTs y ERC sometidos a hemodiálisis.

Etelcalcetida se administra vía intravenosa al final de la HD, lo que supone una diferencia con respecto al tratamiento oral con cinacalcet.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez realizados los análisis farmacoeconómicos, la selección entre etelcalcetida y cinacalcet se basará en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:S6-308.
2. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(2):243-62.
3. Quarles LD and Berkoben M. Management of secondary hyperparathyroidism and mineral metabolism abnormalities in dialysis patients. UpToDate. Disponible en https://www.uptodate.com/contents/management-of-secondary-hyperparathyroidism-and-mineral-metabolism-abnormalities-in-adult-predialysis-patients-with-chronic-kidney-disease?source=search_result&search=secondary%20hyperparathyroidism%20treatment&selectedTitle=1~119. (Consultado octubre 2016).
4. Hudson JQ. Chronic Kidney Disease: Management of Complications. Di Pílo.
5. Torregrosa JV et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011;31 (Suppl 1):3-32.
6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:S1.
7. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral an Bone Disorder. *Kidney Int Suppl* 2013; 76:S121-130.
8. Ficha técnica de Parsabiv®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/003995/WC500217100.pdf. (Consultado noviembre 2016).
9. EPAR de Parsabiv®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003995/WC500217125.pdf (Consultado noviembre 2016).
10. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, Druke TB, Ketteler M, Kewalramani R. et al. Effect of etelcalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: two randomized clinical trials. *JAMA*. 2017 Jan 10;317(2):146-55.
11. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Druke TB, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017 Jan 10;317(2):156-64.
12. Ficha Técnica de Mimpara®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000570/WC500028900.pdf. (Consultado noviembre 2016).
13. The EVOLVE Trial Investigators. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367:2482-2494.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Nefrología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Federación Nacional de Asociaciones para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón. han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.