



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-OXIHIDROXI_SUCROFERR/V1/08062016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de oxihidróxido sucroférico (Velphoro®)

Fecha de publicación: 8 de junio de 2016

El fósforo inorgánico es decisivo para el funcionamiento de múltiples mecanismos fisiológicos corporales, como la mineralización ósea o la estructura y funcionamiento celular. La homeostasia normal, en donde interviene la absorción intestinal del fósforo dietético, la retención o eliminación renal y la entrada y salida del fósforo intracelular, mantiene las cifras de fósforo séricas entre 2,5 y 4,5 mg/dl *†. Sin embargo, en la enfermedad renal crónica, a medida que disminuye el filtrado glomerular renal, se va reduciendo la capacidad de excreción urinaria de fósforo, que no puede compensar suficientemente las cantidades de fósforo absorbidas en la dieta, con el acúmulo consiguiente de fósforo en el suero.

La hiperfosfatemia se relaciona con hipocalcemia, calcificación de tejidos blandos, calcificación vascular, calcifilaxis (arteriopatía urémica calcificante), hiperparatiroidismo secundario y la enfermedad mineral ósea asociada a la insuficiencia renal. La hiperfosfatemia se ha relacionado con un aumento en la mortalidad cardiovascular y global en la población en diálisis (2-6), en la enfermedad renal crónica prediálisis —con un hazard ratio ajustado de muerte de 1,23-1,33 por cada aumento en 1 mg/dl— (5,7) y también en la población general —con un hazard ratio ajustado de muerte de 1,14 por cada aumento en 0,5 mg/dl— (8-10).

La hiperfosfatemia de la enfermedad renal crónica se trata con la reducción de la ingestión de alimentos ricos en fósforo, pero con frecuencia esto no es suficiente para el control del fósforo sérico y es preciso recurrir a la administración de quelantes que reduzcan la absorción del fósforo dietético. La diálisis también puede reducir parcialmente los niveles de fósforo sérico.

En la actualidad, hay tres tipos de quelantes de fósforo disponibles: los basados en aluminio, como el hidróxido de aluminio, que prácticamente se han abandonado debido a sus complicaciones potenciales a largo plazo, como osteomalacia, demencia o anemia; los basados en calcio, como el carbonato cálcico, el acetato cálcico aislado o combinado con el carbonato de magnesio, o el citrato cálcico, que tienen como inconveniente un mayor riesgo de producir hipercalcemia; y los que no están basados ni en el aluminio ni en el calcio, como el carbonato de lantano o el carbonato o hidrócloruro de sevelámero. En ocasiones, es preciso combinar varios quelantes de fósforo para mantener los niveles en sangre en cifras entre 3,5 y 5,5 mg/dl (1,13-1,78 mmol/L), según las guías de práctica clínica K/DOQI de 2002 (11).

Se ha postulado que los quelantes basados en calcio serían perjudiciales porque promoverían calcificaciones vasculares pero no se han demostrado diferencias en mortalidad entre el acetato o carbonato de calcio y el sevelámero (12,13).

* Se presentan las unidades del fósforo sérico en mg/dl, no en mmol/L, por ser mucho más comunes en la práctica clínica española. Para la conversión de mg/dl a mmol/L se debe multiplicar por 0,323.

† El intervalo entre 2,5 y 4,5 mg/dl es el recomendado por las guías de práctica clínica KDIGO (1)

OXIHIDRÓXIDO SUCROFÉRICO (VELPHORO®)

Se trata de un nuevo quelante de fósforo con hierro, que está indicado en pacientes adultos con enfermedad renal crónica que reciben tratamiento crónico con hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Velphoro se presenta en comprimidos masticables de 2,5 g que contienen 500 mg de hierro, 750 mg de sacarosa y 700 mg de almidones. La sustancia activa es el oxihidróxido sucroférico, mezcla de oxihidróxido de hierro (III) polinuclear, sacarosa y almidones.

Farmacología

Ha habido 7 ensayos clínicos de fase I, 6 en voluntarios sanos y uno en pacientes con enfermedad renal crónica y en voluntarios sanos con niveles bajos de ferritina. También se ha completado un ensayo de fase II de búsqueda de dosis (PA-CL-03A), en donde se compararon en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis 5 dosis distintas de oxihidróxido sucroférico, desde 1,25 g/d hasta 12,5 g/d, más un grupo control de hidrócloruro de sevelámero, 4,8 g/d durante 6 semanas. En todos los grupos, excepto en el que tenía una dosis menor, se observó una disminución de los niveles de fósforo sérico con respecto a los niveles iniciales. Las dosis de 5 g/d y 7,5 g/d consiguieron reducciones de fósforo similares al sevelámero. En el grupo con la dosis más alta, 12,5 g/d, hubo muchos casos retirados por superar el nivel bajo del rango de seguridad del fósforo (14).

El oxihidróxido sucroférico se basa en el intercambio de ligandos entre el grupo hidroxilo de la sustancia y el fósforo de la dieta que está promovido por la presencia de hierro en el fármaco, de modo que se forma un complejo entre el fosfato dietético y el oxihidróxido sucroférico. El resultado es que se reduce mucho la absorción intestinal de fósforo, el fósforo de la dieta se elimina en las heces y, en consecuencia, se reducen los niveles de fósforo en sangre. Aunque la absorción intestinal del hierro del comprimido sea baja, más aún en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis porque la absorción se reduce con cifras altas de ferritina, se puede producir en un porcentaje bajo (media 0,04 %, recorrido 0 a 0,44 %) en pacientes con enfermedad renal crónica, tanto en diálisis como en no-diálisis (15). Esto significa que con dosis altas, por ejemplo 3000 mg de hierro, se puede producir una absorción de 13,2 mg/d, que se aproxima a la dosis máxima recomendada diaria (18 mg/d en mujeres). Esto podría dar lugar a una acumulación indeseada de hierro en los tejidos.

A pesar de que la proporción de hierro que pasa a sangre es pequeña, en el análisis con ⁵⁹Fe marcado radioactivamente se observó un mantenimiento duradero de sus niveles en sangre, con un aumento incluso de la cantidad en sangre el día 14 después de la toma del comprimido, con un pico a los 21 días. Lo esperable sería que los niveles en sangre comenzaran a disminuir a partir del segundo día. La persistencia de esos niveles varios días después de la toma es un fenómeno escasamente explicado por la compañía. Con esos niveles de acumulación, la toma reiterada del oxihidróxido sucroférico podría dar lugar a un aumento en los niveles de hierro en sangre, con su depósito subsiguiente en los tejidos.

Los comprimidos deben tomarse masticados durante las comidas, no tragarlos sin masticar. No se puede descartar la posibilidad de interacciones entre el oxihidróxido sucroférico y diversos fármacos. Se recomienda que la toma de medicamentos que han interactuado in vitro con el oxihidróxido sucroférico (como levotiroxina, cefalexina o doxercalciferol) o que se sabe que interactúan con el hierro (como la doxiciclina), se administre al menos una hora antes o dos horas después que el oxihidróxido sucroférico.

Eficacia

Los datos de eficacia provienen del ensayo PA-CL-05A (16,17) y del estudio de extensión PA-CL-05B durante un año (17).

Ensayo PA-CL-05A

El ensayo de fase III, PA-CL-05A se efectuó en pacientes adultos en hemodiálisis (en un régimen de tratamiento de tres sesiones por semana con un Kt/V igual o superior a 1,2) y en diálisis peritoneal ($Kt/V \geq 1,7$) durante al menos 3 meses, que tras un periodo de lavado de 2-4 semanas presentaron unos niveles de fósforo superiores a 6 mg/dl.

El ensayo se compuso de dos etapas, la primera de comparación entre el oxihidróxido sucroférico y el sevelámero y la segunda entre dos dosis de oxihidróxido sucroférico. En la etapa 1, se aleatorizaron los pacientes con un reparto 2:1 entre oxihidróxido sucroférico (inicialmente 5,0 g/d en dos tomas de 2,5 g en las comidas y posteriormente se fue subiendo durante 8 semanas hasta 15,0 g/d en tres tomas, según los niveles de fósforo en sangre) o carbonato de sevelámero —no hidrocloreuro, que se empleó en el ensayo de búsqueda de dosis de fase II— (dosis inicial de 4,8 g/d dividida en tres tomas, con las comidas, de 2 comprimidos de 800 mg; posteriormente, durante las primeras 8 semanas, se ajustó la dosis para un rango entre 4,8 y 14,4 g/d, según los niveles de fósforo). Tras el periodo de ajuste de 8 semanas, se mantuvieron las mismas dosis hasta la semana 12, salvo ajustes por razones de tolerancia a los fármacos. Posteriormente, se efectuó la fase de mantenimiento, entre las semanas 12 y 24, en donde se efectuaron ajustes de dosis cada 4 semanas por razones de eficacia o de tolerancia.

En la etapa 2 del ensayo, a los primeros 100 pacientes en hemodiálisis (no en diálisis peritoneal) que completaron la etapa 1 y tenían unos niveles de fósforo inferiores a 5,5 mg/dl en la semana 20, se les aleatorizó en un reparto 1:1: a un grupo de dosis de mantenimiento del oxihidróxido sucroférico, con la última dosis alcanzada en la semana 20; o un grupo con una dosis baja, de 1,25 g/d, en una toma única en la comida principal. Esta etapa se mantuvo hasta la semana 27 en ambos grupos y en ella no se permitió ningún ajuste de dosis.

El ensayo no fue enmascarado, debido a las diferencias en la administración de los dos medicamentos del estudio, por la facilidad para desvelar el fármaco con la decoloración que produce en las heces y porque el criterio de valoración era una determinación analítica.

Los dos objetivos principales del estudio fueron establecer la superioridad de la dosis de mantenimiento alcanzada en la etapa 2 en comparación con la dosis baja en la reducción de los niveles de fósforo en sangre y evaluar la seguridad y tolerabilidad del oxihidróxido sucroférico.

Los tres objetivos secundarios fueron el establecimiento de la no inferioridad del oxihidróxido sucroférico con respecto al carbonato de sevelámero en el descenso de los niveles de fósforo en sangre a las 12 semanas del estudio; la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud; y la comparación de la seguridad y tolerancia del oxihidróxido sucroférico con respecto al sevelámero.

El criterio de valoración principal fue el cambio en los niveles de fósforo sérico en la semana 27 con respecto a la semana 24; el principal criterio de valoración secundario fue el cambio en los niveles de fósforo sérico desde la medida inicial hasta la semana 12, en la etapa 1; el análisis estadístico comparó el cambio entre los dos grupos. Si se demostraba la no inferioridad se efectuaría un análisis de superioridad.

La hipótesis de no inferioridad se estableció con un descenso del fósforo sérico en ambos grupos de 2.01 mg/dl, con una desviación

tipo de 1,95 mg/dl, un margen de no inferioridad de 0,59 mg/dl y una potencia del 90 %. Se previó reclutar hasta 940 sujetos, 627 en el grupo del oxihidróxido sucroférico y 313 en el de sevelámero. El margen de no inferioridad se estableció al ser aproximadamente un tercio del límite inferior del intervalo de confianza (IC) 95 % del descenso del fósforo sérico con sevelámero.

Se previeron varias poblaciones de análisis: la del análisis de seguridad, compuesta por todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio; la del análisis completo, compuesta por todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio y tuvieron al menos una medida de eficacia posterior al inicio; la del análisis por protocolo, que es el subgrupo de la población del análisis completo sin desviaciones del protocolo que completó el periodo de ajuste de dosis y tuvo al menos una determinación de eficacia posterior a la semana 12; la del análisis de la eficacia primaria, compuesta por todos los sujetos aleatorizados en la etapa 2 que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio y al menos una medida de eficacia; y la del análisis de la eficacia primaria por protocolo, que se componía de todos los sujetos de la población anterior sin desviaciones del protocolo importantes.

Resultados

Se aleatorizó a 1.059 sujetos para la etapa 1, 710 para el grupo del oxihidróxido sucroférico y 349 para el grupo de sevelámero. De ellos, no recibieron la medicación del estudio 3 pacientes del grupo de oxihidróxido sucroférico y 1 del grupo de sevelámero. En el grupo de oxihidróxido sucroférico hubo un número mayor de retirados que en el grupo de sevelámero (192; 27 % frente a 55, 15,8 %, razón de riesgos [RR][‡] 1,72, IC del 95 %, 1,31 a 2,25). Para la etapa 2 se aleatorizó a 99 pacientes, 50 para el grupo de dosis de mantenimiento y 49 para el grupo de dosis baja del oxihidróxido sucroférico.

Los datos iniciales fueron comparables entre los dos grupos, tanto en la etapa 1 como en la etapa 2. Los pacientes eran relativamente representativos de la población en diálisis, quizá con menor presencia de sujetos mayores que en la población española (la media de edad fue de 56-59 años).

El análisis de eficacia principal confirmó que el oxihidróxido sucroférico a dosis de mantenimiento fue superior que a dosis bajas para mantener los niveles de fosfato sérico en niveles aceptables: en el análisis de la eficacia primaria, el cambio del fósforo sérico desde los niveles previos en la semana 24 fue de 0,31 mg/dl en el grupo de mantenimiento del oxihidróxido sucroférico y de 1,86 mg/dl en el grupo de dosis baja (diferencia de 1,67 mg/dl, IC 95 % de 1,15 a 2,20 mg/dl). En la semana 27, el 63,2 % de los pacientes del grupo de mantenimiento del oxihidróxido sucroférico frente al 15,2 % de los pacientes del grupo de dosis baja se mantuvieron dentro del rango diana del K/DOQI (3,5-5,5 mg/dl)(11). El grupo de la dosis de mantenimiento tuvo un producto calcio-fósforo más bajo que el grupo de dosis baja.

El análisis de eficacia secundario confirmó la no inferioridad: tanto en el análisis por protocolo (diferencia 0,26 mg, límite superior del IC 97,5 % 0,46 mg/dl, inferior al margen establecido de 0,59 mg/dl) como en el análisis de población completa (diferencia 0,31 mg, con un límite superior del IC 97,5 % de 0,50 mg/dl, también inferior al margen establecido). No se encontraron resultados favorables en los análisis de superioridad. Por el contrario, el sevelámero mostró mejores resultados en el análisis por protocolo (diferencia 0,25 mg/dl) así como en el análisis de toda la muestra (0,31 mg/dl) ($p=0,011$).

[‡] Las razones de riesgos están calculadas a partir de los datos brutos proporcionados por la Compañía en su informe

Respecto a otras variables secundarias, la proporción de casos fuera del rango diana del K/DOQI en el grupo de oxihidróxido sucroférico fue 55,2 %; y en el grupo de sevelámero 45,3 %; RR 1,22, IC 95 % 1,06 a 1,40 en el análisis de la población completa. En la semana 24 se mantiene esta desigualdad porque, aunque los porcentajes de control en los dos grupos fueron semejantes en el análisis por protocolo, sí se mantuvieron las diferencias en el análisis por intención de tratar (63 % sin alcanzar el rango en el grupo de oxihidróxido sucroférico y 56 % en el grupo del sevelámero; RR 1,13, IC 95 % 1,01 a 1,26[§]). El tiempo mediano para conseguir una cifra de fósforo dentro del rango de K/DOQI fue de 23 días con el oxihidróxido sucroférico y de 18,6 días con el sevelámero. Hubo una pequeña diferencia desventajosa para el oxihidróxido sucroférico con respecto al sevelámero en la disminución del producto calcio-fósforo en la semana 12 con respecto a la medición inicial (diferencia 1,90 mg²/dl², IC 95 % 0,19 a 3,61 mg²/dl²).

La mayoría de los pacientes en tratamiento con oxihidróxido sucroférico tuvieron que aumentar la dosis inicial por encima de 5 g/d para mejorar el control del fósforo sérico. En el estudio de extensión (PA-CL-05B), de aquellos pacientes que completaron el año de tratamiento, 43 % recibieron la dosis máxima de 15 g/d (3000 mg/d de hierro) mientras un 27 % recibieron una dosis igual o inferior a 7,5 g/d (1500 mg/d de hierro).

El número de comprimidos que tomaron los pacientes con oxihidróxido sucroférico en comparación con los pacientes con sevelámero fue inferior (entre 4 y 5 comprimidos al día frente a 9-12 comprimidos al día en la semana 24).

Seguridad

Los 9 ensayos clínicos promovidos por la compañía farmacéutica (7 de fase I, uno de fase II y uno de fase III) que se completaron, más un estudio a largo plazo no finalizado, constituyeron la base para el estudio de seguridad. De ellos, hubo 210 voluntarios sanos que recibieron un máximo de 8 dosis de oxihidróxido sucroférico y 16 pacientes con enfermedad renal crónica que recibieron el producto en ensayos de fase I. El total de pacientes estudiados en los estudios fase II y III fue 1209; 835 recibieron oxihidróxido sucroférico (778 en hemodiálisis y 57 en diálisis peritoneal) y 374 recibieron sevelámero (344 en hemodiálisis y 30 en diálisis peritoneal).

En total, de los pacientes con enfermedad renal crónica en los ensayos de fase II y III combinados, 80 % de los tratados con oxihidróxido sucroférico presentaron algún tipo de acontecimiento adverso frente al 74,9 % de los tratados con sevelámero (RR 1,07, IC 95 % 1,00 a 1,14). Mayor número de pacientes discontinuaron el tratamiento por cualquier motivo en el grupo de oxihidróxido sucroférico en comparación con sevelámero, 29,3 % vs 16,8 %, (RR 1,74, IC 95 % 1,36 a 2,23); por acontecimientos adversos 16,9 % vs 7,8 % (RR 2,18, IC 95 % 1,49 a 32,19); y por acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, 10,8 % vs 2,7 % (RR 4,03, IC 95 % 2,12 a 7,66). En el ensayo PA-CL-05A, de fase III, hubo una proporción mayor de retirados en el grupo del oxihidróxido sucroférico que en el grupo de sevelámero por acontecimientos adversos distintos a cambios en los niveles de fósforo o calcio: 13,2 % frente a 5,7 % en el grupo del sevelámero (RR 2,31, IC 95 % 1,45 a 3,68).

No hubo diferencias en la frecuencia de acontecimientos adversos graves (16,9 % en el grupo del oxihidróxido sucroférico

frente a 19 %, en el grupo del sevelámero), en la frecuencia de acontecimientos adversos intensos o en la de fallecidos (1,7 % en el grupo del oxihidróxido sucroférico frente al 1,9 % en el grupo del sevelámero).

De los acontecimientos adversos que aparecieron durante el tratamiento, la mayor parte fueron de tipo gastrointestinal, más frecuentes en el grupo del oxihidróxido sucroférico que en el del sevelámero (42 % frente a 33,2 %, RR 1,27, IC 95 % 1,08 a 1,49). De los acontecimientos adversos gastrointestinales, el más frecuente fue la diarrea (18,1 % en el grupo del oxihidróxido sucroférico frente a 7,8 % en el grupo del sevelámero, RR 2,33, IC 95 % 1,60 a 3,40). La mayor parte de los casos de diarrea tuvieron una intensidad leve o moderada, se produjeron al comienzo del tratamiento, fueron transitorios y se resolvieron o mejoraron sin suspender el tratamiento. La decoloración de heces fue también un fenómeno frecuente (14,9 %, con el oxihidróxido sucroférico frente a 0,3 %, con el sevelámero). De todos los acontecimientos adversos gastrointestinales, en el grupo del oxihidróxido sucroférico 29,6 % se consideraron relacionados con el tratamiento frente a 15,8 % en el grupo del sevelámero (RR 1,88, IC 95 % 1,45 a 2,42). En el grupo del oxihidróxido sucroférico hubo un caso de hemorragia por úlcus duodenal y otro de hemorragia digestiva alta que se consideraron relacionados con el tratamiento.

Otros acontecimientos adversos distintos a los digestivos fueron la hiperfosfatemia (11,5 %, en el grupo del oxihidróxido sucroférico frente a 7,8 %, en el grupo del sevelámero, RR 1,48, IC 95 % 1,00 a 2,21); el sabor anormal del producto (2,8 %, frente a 0,5 %); e infarto agudo de miocardio (1,1 %, frente a 0 %).

El estudio PA-CL-05A se amplió con el estudio de extensión PA-CL-05B, con 391 en tratamiento con oxihidróxido sucroférico y 267 en tratamiento con sevelámero. La duración de la exposición al oxihidróxido sucroférico tuvo una media de 243,1 días (DT 130,6 días), y un recorrido entre 1 y 420 días. En la agrupación de los dos estudios (PA-CL-05A y PA-CL-05B), los acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento que se consideraron relacionados con él afectaron a 320/707 (45,3 %) pacientes con oxihidróxido sucroférico frente a 86/348 (24,7 %) con sevelámero (RR 1,83, IC 95 % 1,50 a 2,24). La frecuencia de retirados por acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento fue de 148/707 (20,9 %) con oxihidróxido sucroférico frente a 36/348 (10,3 %) con sevelámero (RR 2,02, IC 95 % 1,44 a 2,85).

En lo que respecta a los acontecimientos adversos relacionados con datos analíticos, el tratamiento con oxihidróxido sucroférico se asoció a un aumento en la fosfatasa alcalina menor que con sevelámero (8,59 U/L frente a 20,97 U/L, diferencia -12,38, IC 95 % -7,95 a -16,81 U/L). La ferritina, la transferrina y el índice de saturación de transferrina aumentaron más en el grupo del oxihidróxido sucroférico que en el del sevelámero de modo estadísticamente significativo. En un estudio post-hoc posterior se observó que el aumento en los parámetros relacionados con el hierro se produjo en los pacientes que recibían infusiones intravenosas de hierro pero no en los demás (17). En 2 pacientes se produjo una sobrecarga de hierro considerada relacionada con el tratamiento, uno con índice de saturación de transferrina del 80 % y el otro con una ferritina de 3087 pmol/L; en ambos casos estaban recibiendo una dosis alta de oxihidróxido sucroférico (12,5 g/d) y se resolvieron sin tratamiento.

La compañía se ha comprometido a efectuar un estudio postautorización de seguridad a largo plazo, de más de un año, para evaluar la acumulación de hierro en los tejidos. Por otra parte, aunque se cree que la absorción del compuesto, medida por la radioactividad del compuesto marcado, se debe al hierro que lo contiene, no se puede descartar que se deba a la presencia de nanopartículas de hierro. El fabricante también se ha comprometido

[§] Este cálculo está basado en estimaciones a partir de una información incompleta de la compañía farmacéutica y puede ser inexacto. La compañía aporta datos sobre el número de sujetos evaluados a la semana 24 y no sobre el total de la población incluida en el análisis completo o el total de pacientes aleatorizados, con el resultado de que el 47,4 % de los evaluados en el grupo del oxihidróxido sucroférico y 45,6 % de los del grupo de sevelámero estaban fuera del rango terapéutico buscado (RR 1,04, IC 95 % 0,89 a 1,22).

a vigilar la absorción intestinal de hierro en estudios postautorización.

Seguridad en estudios preclínicos

En estudios preclínicos efectuados en ratones se observó el desarrollo de adenocarcinomas de colon, tras dos años de tratamiento, en todas las dosis administradas en ratones macho y en las dosis más altas administradas en ratones hembra, aunque posteriores análisis no confirmaron estos hallazgos de manera definitiva. También se ha observado en ratas y ratones inflamación o hiperplasia en la mucosa intestinal que serían secundarios al depósito de hierro en la mucosa intestinal.

DISCUSIÓN

El oxihidróxido sucroférico reduce los niveles de fósforo sérico de un modo continuado, en niveles relativamente comparables al sevelámero, con resultados positivos en el análisis de no inferioridad y fallidos en el de superioridad. El sevelámero es levemente superior en el control del nivel sérico de fósforo. Al carecerse de comparaciones directas, se desconoce si estos mismos resultados se hubieran obtenido con la comparación con otros quelantes.

El cambio en los niveles de fósforo en sangre es un criterio objetivo, no afectado por la percepción del observador. Sin embargo, al no ser el ensayo enmascarado, no se puede descartar que el conocimiento del medicamento de estudio diera lugar a algún tipo de cointervención asociada. Además, el análisis estadístico no fue por tratamiento asignado (por intención de tratar) en sentido estricto, lo que reduce la validez de los resultados, sobre todo en los análisis de superioridad. La relativa ventaja del sevelámero con respecto al oxihidróxido sucroférico en la reducción de los niveles de fósforo sérico podría atribuirse, en parte, a que la dosis de sevelámero fue completa desde el inicio del ensayo, a diferencia de la dosis del oxihidróxido sucroférico, que fue ajustándose al alza progresivamente. No obstante, transcurridas 24 semanas de tratamiento y una vez que los pacientes tienen la dosis de oxihidróxido sucroférico ajustada, los datos, según el análisis por intención de tratar, parecen indicar un beneficio leve del sevelámero en el porcentaje de casos que tenían niveles de fósforo en el rango recomendado por la guía K/DOQI. En cualquier caso los datos a largo plazo (24 semanas) presentan sesgos en su análisis y son poco robustos debido a que un número no desdeñable de pacientes fue retirado del estudio⁸.

Probablemente, la dosis inicial de 5 g/d de oxihidróxido sucroférico que se empleó en el ensayo de fase III sea demasiado baja para reducir los niveles de fósforo sérico, pues la mayoría de los pacientes tuvieron que aumentar la dosis a lo largo del estudio. Además, una dosis inicial de 7,5 g/d permitiría la administración del medicamento en las tres comidas principales del día, no solo en dos.

El oxihidróxido sucroférico, al igual que otros medicamentos ya autorizados para esta indicación, no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que midan morbilidad cardiovascular o mortalidad global.

Los acontecimientos adversos que caracterizan el perfil de seguridad del oxihidróxido sucroférico son de naturaleza digestiva en su mayoría, sobre todo diarrea, aunque de una gravedad leve, que desaparece con el tiempo o con la discontinuación del tratamiento. Sin embargo, hubo un mayor número de abandonos del tratamiento en el brazo del oxihidróxido sucroférico que en el de sevelámero, debido en parte a los acontecimientos adversos. Este hecho podría cuestionar la potencial ventaja de una mejor adherencia al tratamiento (no evaluada en los ensayos clínicos) debida a la reducción a la mitad del número de comprimidos necesarios a administrar con el oxihidróxido sucroférico en relación a

sevelámero. Además, el número de comprimidos no es más que un elemento más, y no el más importante, de los que condicionan la adherencia al tratamiento de los pacientes (18). Debe tenerse en cuenta que el perfil de seguridad gastrointestinal podría tener un impacto en la nutrición del paciente, que ya es precaria en muchas ocasiones.

Sin embargo, los hallazgos de seguridad más preocupantes del oxihidróxido sucroférico son los relacionados con el riesgo de absorción intestinal (como se demuestra en las cifras de ferritina y el índice de saturación de transferrina), el riesgo potencial de enmascarar una hemorragia digestiva baja y los posibles efectos cancerígenos del hierro. La minimización del riesgo de absorción del hierro exige controles frecuentes de los parámetros analíticos relacionados con el metabolismo del hierro en los pacientes en diálisis para prevenir situaciones de depósitos excesivos de hierro. Todo ello lleva a destacar como poblaciones más vulnerables al tratamiento con oxihidróxido sucroférico a los pacientes con historia o clínica presente de trastornos gastrointestinales, pacientes con antecedentes de peritonitis, pacientes con trastornos hepáticos, pacientes que necesitan la administración conjunta de hierro oral, y pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal mayor. El oxihidróxido sucroférico está contraindicado en pacientes con hemocromatosis o trastornos de acumulación de hierro.

Por otra parte, existe evidencia en la literatura de la asociación entre la cantidad de hierro dietético asociado al grupo hemo y la aparición de cáncer colorrectal global y de colon (19). En el caso del oxihidróxido sucroférico no hay ninguna evidencia clínica más allá de la posibilidad teórica debida al tipo de molécula pero los estudios preclínicos sugieren esa posibilidad.

Por todo lo anteriormente expuesto, y a pesar de que la frecuencia de acontecimientos adversos graves del oxihidróxido sucroférico es semejante a la del sevelámero, el perfil de seguridad del oxihidróxido sucroférico podría ser menos favorable que el de sevelámero a juzgar por los datos disponibles en este momento.

CONCLUSIÓN

El oxihidróxido sucroférico es un quelante de fósforo basado en el hierro que ha demostrado su eficacia en la reducción de los niveles de fósforo sérico en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis de manera comparable al sevelámero.

La potencial ventaja de una mejor adherencia al tratamiento debida a la administración de un menor número de comprimidos del medicamento no ha sido estudiada en los ensayos clínicos. De hecho, un mayor porcentaje de pacientes tratados con oxihidróxido sucroférico abandonó el tratamiento debido en parte a acontecimientos adversos, sobre todo digestivos.

Además, este quelante del fósforo contiene hierro en su molécula que puede ser absorbido; por el momento, se desconocen las posibles consecuencias a largo plazo de dicha absorción hasta que se obtengan los datos de los estudios post-autorización.

En conjunto, el perfil de seguridad del oxihidróxido sucroférico limita las subpoblaciones que podrían beneficiarse del tratamiento.

Por todo ello, este quelante del fósforo no aporta ventajas terapéuticas comparadas con sevelámero, pues ofrece una eficacia solo en parte comparable y un perfil de seguridad poco ventajoso para los pacientes. Se desconoce su eficacia y seguridad comparada con los quelantes de calcio, de uso muy frecuente en la clínica.

El estudio de seguridad postautorización podrá aportar información adicional que ayude a aclarar algunas incertidumbres.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias relevantes en eficacia entre el medicamento evaluado y sus alternativas terapéuticas (sevelámero), las incertidumbres relacionadas con su perfil de seguridad y por razones de eficiencia hacen que se recomiende la utilización de sevelámero como tratamiento de elección.

REFERENCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes KC-MWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76(Suppl 113):S1-S130.
2. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31(4):607-17.
3. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(10):2131-8.
4. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2208-18.
5. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(6):1788-93.
6. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):519-30.
7. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):520-8.
8. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005;112(17):2627-33.
9. Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2008;156(3):556-63.
10. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, Ishani A, Kalra PA. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):397-404.
11. The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative NKD. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
12. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, Ling BN, Chasan-Taber S, Dillon MA, Blair AT, Burke SK. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72(9):1130-7.
13. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009;54(4):619-37.
14. Wüthrich RP, Chonchol M, Covic A, Gaillard S, Chong E, Tumlin JA. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(2):280-9.
15. Geisser P, Philipp E. PA21: a novel phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2010;74(1):4-11.
16. Floege J, Covic AC, Ketteler M, Rastogi A, Chong EM, Gaillard S, Lisk LJ, Sprague SM. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 2014;86(3):638-47.
17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Velphoro, common name: mixture of polynuclear iron(III)-oxyhydroxide, sucrose and starches. EMA/567960/2014. 26-6-2014. European Medicines Agency. 19-1-2015.
18. Hutchison AJ. Novel phosphate binders: plus ça change, plus c'est la même chose. *Kidney Int* 2014;86(3):471-4.
19. Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A. Iron and cancer risk--a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(1):12-31.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fernando García López

Nefrólogo. Área de Epidemiología Aplicada. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

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

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