

CINACALCET

Hiperparatiroidismo secundario y primario

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 14/07/2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Cinacalcet

Indicación clínica solicitada: Hiperparatiroidismo secundario (HPTS) a enfermedad renal crónica en todos los estadios. Hiperparatiroidismo primario (HPTP) sin indicación o contraindicación de intervención quirúrgica.

Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez

Tipo de informe: Actualizado. Basado en el informe de evaluación de Fraga MD¹, Hospital General La Mancha Centro. Octubre 2007. Bengoechea MJ², Hospital de Galdakao, noviembre 2005, Santos B, Hospital Virgen del Rocío, noviembre 2005.³

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Nefrología (HPTS), Endocrinología (HPTP).

Justificación de la solicitud: No constan

Fecha recepción de la solicitud: 19/04/2010

Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Cinacalcet

Nombre comercial: Mimpara®

Laboratorio: Amgen

Grupo terapéutico. Denominación: Otros fármacos antiparatiroides Código ATC: H05BX

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Hospitalaria

Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio					
Forma farmacéutica y dosis	Envase de unidades	x	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Compr. cubierta pelicular 30mg	28 comprimidos		6504222		6,15€
Compr. cubierta pelicular 60mg	28 comprimidos		6504239		11,35€
Compr. cubierta pelicular 90mg	28 comprimidos		6504253		17,03€

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA⁴.

4.1 Mecanismo de acción.

Cinacalcet es un medicamento calcimimético que actúa sobre el receptor sensible al calcio situado en la superficie de la célula principal de la paratiroides. Cinacalcet incrementa la sensibilidad de dicho receptor al calcio, reduciendo así las concentraciones de PTH. Esta reducción se asocia a un descenso paralelo de las concentraciones séricas de calcio.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA:

- Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en diálisis (octubre 2004).
- Reducción de la hipercalcemia en pacientes con:
 - carcinoma de paratiroides (octubre 2004).
 - hiperparatiroidismo primario (HPTP) para los que, según sus niveles de calcio sérico, estaría indicada la paratiroidectomía (según las principales guías de tratamiento) pero que, no obstante, ésta no es clínicamente adecuada o está contraindicada (junio 2008).

FDA:

- Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis (marzo 2004).
- Reducción de la hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides (marzo 2004).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Administración oral. Se recomienda tomar cinacalcet con la comida o poco después de comer, ya que los estudios realizados han demostrado que la biodisponibilidad de cinacalcet aumenta cuando se toma con alimentos. Los comprimidos deben ingerirse enteros y sin fraccionar.

Hiperparatiroidismo secundario (HPTS)

La dosis de partida recomendada para adultos es de 30 mg una vez al día. La dosis debe ajustarse cada 2 a 4 semanas no superando la dosis máxima de 180 mg una vez al día para lograr una concentración de hormona paratiroidea (PTH) de 150-300 pg/mL (15,9-31,8 pmol/L) en la determinación de PTH intacta (iPTH) en pacientes dializados. Los niveles de PTH se han de evaluar por lo menos 12 horas después de la dosis de cinacalcet.

La PTH debe determinarse de 1 a 4 semanas después del inicio del tratamiento o después de ajustar la dosis de cinacalcet. Durante el tratamiento de mantenimiento debe determinarse la PTH aproximadamente cada 1-3 meses.

Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario

La dosis de inicio recomendada para adultos es de 30 mg dos veces al día. La dosis de cinacalcet debe ajustarse cada 2-4 semanas, pasando por dosis secuenciales de 30 mg dos veces al día, 60 mg dos veces al día, 90 mg dos veces al día y 90 mg tres o cuatro veces al día, según se necesite para reducir la concentración de calcio sérico hasta el límite superior de normalidad o por debajo de éste. La dosis máxima usada en ensayos clínicos fue de 90 mg cuatro veces al día.

El calcio sérico debe determinarse durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o al ajuste de la dosis de cinacalcet. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, el calcio sérico debe determinarse cada 2-3 meses. Después del ajuste hasta la dosis máxima de cinacalcet, se determinarán periódicamente los niveles de calcio sérico; si no se mantienen reducciones clínicamente relevantes, se considerará la interrupción del tratamiento con cinacalcet.

4.4 Farmacocinética.

La biodisponibilidad absoluta en ayunas es del 20-25%, con alimentos aumenta la biodisponibilidad hasta un 50-80%, independientemente del contenido graso de la comida.

Se une a proteínas plasmáticas en un 97% y su distribución en los hematíes es mínima.

Tras la administración oral, la concentración plasmática máxima de cinacalcet se alcanza a las 2-6h.

Después de su absorción, las concentraciones de cinacalcet disminuyen según un patrón bifásico, con una semivida inicial de unas 6 horas y una semivida terminal de 30-40horas.

El estado equilibrio estacionario se alcanza a los 7 días con una acumulación mínima. El AUC y la $C_{máx}$ aumentan de forma aproximadamente lineal en el intervalo de dosis de 30 a 180mg una vez al día. A dosis superiores a 200mg, se produce una saturación de la absorción, probablemente por mala solubilidad.

Se metaboliza por múltiples enzimas, principalmente CYP3A4 y CYP1A2 (rápida e intensa oxidación seguida de conjugación) dando lugar a metabolitos inactivos.

La principal vía de eliminación es renal (un 80% de la dosis), la eliminación en las heces en torno al 15%.

No se encontraron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética en pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave y en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal, así como en pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave se observa un AUC 2-4 veces más alta respectivamente. La semivida media se alarga un 33% y un 70% en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

4.4 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Por el momento es el único calcimimético comercializado en España. Puede añadirse a otros tratamientos del HPTS que tienen un mecanismo de acción diferente: análogos de la vitamina D, quelantes de fósforo.

En HPTP la única opción curativa es la cirugía. Existen, sin embargo, pacientes inoperables o en los que la cirugía no es eficaz que se podrían beneficiar de un tratamiento farmacológico.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR⁵ de la EMEA para las indicaciones evaluadas, y del informe CEDER⁶ de la FDA. Para localizar más publicaciones sobre su utilización HPTS con IRC se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

HPTS

La aprobación de la EMEA se basó en 3 ensayos pivotaes, realizados en un total de 1.136 pacientes. Descripción y resultados de los estudios pivotaes: Se trata de tres estudios de seis meses de duración, randomizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes con diálisis con HPTS. El estudio 188 también incluyó sujetos sometidos a diálisis peritoneal. Los tres estudios tienen el mismo objetivo principal: conseguir un valor de iPTH \leq 250 pg/ml.

Tabla 1: Lindberg et al. J Am Soc Nephrol 2005 (16): 800-807

Estudio 20000188 presentado a la EMEA

- **Nº de pacientes reclutados:** 395 (294 C + 101 P). Países: EEUU, Canadá, Australia. (60 hospitales)
 - **Descripción:** Fase III, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo. Duración de 26 semanas: 12 semanas fase de titulación de dosis (30-60-90-120-180 mg diarios) + 14 semanas de evaluación de eficacia.
 - **Medicación:**
 - **Tratamiento habitual.** Dosis inicial: 30 mg/24h, incrementos de 30 mg cada 4 semanas hasta un máximo de 180mg o hasta que PTH<200/Calcio<7.8/sintomas de hipocalcemia/RAMs
 - **Placebo + Tratamiento habitual**
 En ambos grupos, quelantes del fósforo y/o Vitamina D pudiéndose variar la dosis libremente de los primeros y con restricciones de la segunda
 - **Randomización:** Screening 1mes (n=662); 16 sem. ajuste de dosis + 10 sem. de eficacia; Total = 30 semanas ---
 - **Criterios de inclusión:** Diálisis peritoneal o hemodiálisis durante al menos un mes. Hormona paratiroidea intacta (iPTH) >300 pg/mL a pesar de la terapia tradicional y Ca \geq 8,4 mg/dL. (dos medidas en la fase de screening de cada uno de los parámetros). - Estratificación por tipo de diálisis y niveles iniciales de PTHi (300-500, 501-800, >800 pg/mL), por producto Ca x P (<70, >70 [mg/dL])
 - **Pérdidas:** 26% C, 24% P

Resultados

Variable	Cinacalcet N=288	Placebo N=100	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal -% pacientes que consiguen iPTH < 250 pg/mL	39% (111/288)	7% (7/100)	31,54% (24,02%-39,07%)	<0,001	3,2 (2,6 a 4,2)
-Con HPTH leve n=74	77%(54/70)	7%(7/100)	70.66%(59.78%-81.54%)	<0,05	1.4 (1,2-1,7)
-Con HPTH moderado n=84	41%(34/83)	7%(7/100)	34.48%(22.93%-46.04%)	<0,05	2.9 (2,2-4,4)
-Con HPTH grave n=102	10%(10/101)	7%(7/100)	3.42%(-4.03% a 10.87%)	NS	--
Resultado secundario %pacientes que	65% (186/288)	45% (45/100)	19,58%(8,38%-30,79%)	<0,001	5,1(3,2-11,9)

consiguen CaxP <55 mg2/dL2					
-Con HPTH leve n=74	73% (50/70)	45% (45/100)	27,86%(13,59%-42,13%)	<0,05	3,6(2,4-7,4)
-Con HPTH moderado n=84	70% (58/83)	45% (45/100)	24,88(11,01%-38,75%)	<0,05	4(2,6-9,1)
-Con HPTH grave n=102	50% (50/101)	45% (45/100)	5,5%(-8,29-19,28%)	NS	--
Otros resultados					
% reducción de PTH	40%	4,1			
-Con HPTH leve n=74	47%				
-Con HPTH moderado n=84	44%				
-Con HPTH grave n=102	33%				

C: cinacalcet; P: placebo; HPTH2: Hiperparatiroidismo secundario; leve: iPTH basal 300-500 pg/mL; moderado: iPTH basal 501-800 pg/mL; grave: iPTH basal >800 pg/mL

Tabla 2: Referencia: Block et al. NEJM 2004 350(15); 1516-25

- **Nº de pacientes reclutados:** Estudio 1:410 (205 C + 205 P). EEUU, Canadá, Estudio 2: 395 (294C + 101P) Europa, Australia.

- **Descripción:** Fase III, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo. Duración de 26 semanas: 12 semanas fase de titulación de dosis (30-60-90-120-180 mg diarios) + 14 semanas de evaluación de eficacia.

- **Medicación:**

- **Tratamiento habitual.** Dosis inicial: 30 mg/24h, incrementos de 30 mg cada 4 semanas hasta un máximo de 180mg o hasta que PTH<200/Calcio<7.8/sintomas de hipocalcemia/RAMs

- **Placebo + Tratamiento habitual**

En ambos grupos, quelantes del fósforo y/o Vitamina D pudiéndose variar la dosis libremente de los primeros y con restricciones de la segunda

Criterios de inclusión: Pacientes en HD durante al menos 3 meses(estudio 1) y Pacientes en Diálisis peritoneal o hemodiálisis durante al menos un mes (estudio 2). Hormona paratiroidea intacta (iPTH) >300 pg/mL a pesar de la terapia tradicional y Ca ≥ 8,4 mg/dL. (dos medidas en la fase de screening de cada uno de los parámetros). - Estratificación por tipo de diálisis y niveles iniciales de PTHi (300-500, 501-800, >800 pg/mL), por producto Ca x P (<70, >70 [mg/dL])

- **Pérdidas:** Estudio 1:29% C, 23% P; Estudio 2: 26%C, 4%P

Resultados

Variable	Cinacalcet N=288	Placebo N=100	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
<i>Resultado principal</i> -% pacientes que consiguen iPTH < 250 pg/mL	43% (160/371)	5% (19/370)	37,99% (32,47%-43,51%)	<0,001	2,6 (2,3 a 3,1)
-Con HPTH leve n=74	60%(54/70)				
-Con HPTH moderado n=84	41%(34/83)				
-Con HPTH grave n=102	11%(10/101)				
Otros resultados					
% Pacientes que reducen un30% la iPTH desde los niveles base	64% (239/371)	11%(42/370)	53,07% (47,22%-58,92%)	<0,05	1,9(1,7-2,1)

C: cinacalcet; P: placebo; HPTH2: Hiperparatiroidismo secundario; leve: iPTH basal 300-500 pg/mL; moderado: iPTH basal 501-800 pg/mL; grave: iPTH basal >800 pg/mL

HPTP

Se dispone del ensayo pivotal presentado a la EMEA, que está formado por dos estudios, uno en pacientes con Carcinoma de paratiroides⁷ y otro en pacientes con hiperparatiroidismo primario quirúrgicamente intratable⁸. Se dispone además del ensayo de Peacock et al⁹ que también se incluyó para valorar la indicación de HPTP por parte de la EMEA.

Referencia: Peacock et al⁹

Multicéntrico en 18 centros de USA.

Nº de pacientes: 78 pacientes (21 hombres) (Edad 27-83 años)

Criterios inclusión: HPT primario con Ca++ >10.3 y < 12.5 mg/dL y concentraciones de PTH en plasma > 45 pg/mL. Hipercalcemias medias en dos ocasiones separadas al menos 7 días.

Criterios de exclusión: embarazo, tratamiento con bifosfonatos, función renal residual (< 50 ml/min), tratamiento con fármacos metabolizados por CYP2D6

Tratamiento:

- Fase previa de tanteo de dosis de 12 semanas
 - Cinacalcet 30 mg/12h. Si Ca++ mantenido alto se incrementa dosis a 40mg/12h en la semana 4 y a 50 mg/12h en la semana 8
 - Placebo
- Fase de mantenimiento de 12 semanas; Evaluación a las 24 semanas
- Fase de seguimiento de 28 semanas; Evaluación a las 52 semanas (un año)

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Cinacalcet % (nº pac)	Placebo % (nº pac)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal % pacientes con Ca < 10.3 mg/dL y reducción vs basal > 0.5mg/dL Por intención de tratar Por protocolo	73 % 88 %	5 % 5%	68 % (51.7- 82.8)	<0.001	2 (1.2 a 1.9)
Subgrupo pacientes operados % pacientes con Ca < 10.3 mg/dL y reducción vs basal > 0.5mg/dL	77 % (7/9)	11% (1/9)	66 % (51.7- 82.8)		2 (1.2 a 1.9)

Referencia: Estudio 2000204: Silverberg et al⁷, Marcocci et al⁸.

Descripción: multicéntrico, no randomizado, abierto, no comparativo, fase IV

Nº de pacientes: 17 pacientes (Edad 52-88 años) HPTP no operable, 29 pacientes Ca paratiroides

Tratamiento:

- Fase titulación de dosis de 2 a 16 semanas
 - Cinacalcet 30 mg/12h incrementando cada 2 semanas hasta que Ca ≤ 10 mg/mL, dosis de 90 mg/6 h, o que el paciente tenga algún efecto adverso que impida aumentar más.
- Fase de mantenimiento: 3 años.

Criterios inclusión: Pacientes adultos con HPTP inoperable ó Ca de paratiroides con Ca⁺⁺ >12 mg/dL

Criterios de exclusión: Otro tipo de cancer excepto de piel no melanoma ó cervical in situ, tratamiento con fármacos metabolizados por CYP2D6

Pérdidas: 23 pacientes (79%) en Ca paratiroides y 8 (47%) en HPTP durante la fase de titulación. 10 pacientes (34%) en Ca y 3 (18%) en HPTP en la fase de mantenimiento.

Análisis : ITT

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Ca paratiroides n=29 % (nº pac)	HPTP no operable n=17 % (nº pac)
Resultado principal % pacientes con reducción Ca ≥ 1mg/dL al final de la fase de titulación	62% (18)	88 % (15)

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

HPTS

Validez interna: Los ensayos pivotaes tienen una duración de seis meses. Tratándose de un tratamiento crónico este período de tiempo es corto para poder saber qué pasa a largo plazo tanto en seguridad como en eficacia, principalmente en los pacientes con HPTS grave, en los que a los seis meses de tratamiento alcanzan niveles medios de iPTH > a 300 pg/mL pero en los que ha habido una reducción del iPTH > al 30% respecto a la basal. Hay que tener en cuenta que el 26% de los pacientes de los ensayos tenían iPTH basal > 800 y de éstos a los seis meses sólo un 5% y un 11% con placebo y cinacalcet (diferencias no significativas) alcanzaron el objetivo de iPTH < 250 pg/mL.

Aunque significativamente menor número de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares se observaron con cinacalcet, no se observó diferencia en las hospitalizaciones por todas las causas entre las semanas 28 y 40.

Validez externa: En todos los ensayos se han empleado variables subrogadas (concentraciones sanguíneas de PTH, Ca y P). Se precisan estudios prospectivos que demuestren que estas variables se traducen en una mejoría de la morbimortalidad: disminución en los síntomas de HPTS, ruptura de tendones, fracturas, eventos cardiovasculares debidos a calcificación vascular, hospitalizaciones, mortalidad, calidad de vida, etc. Hay insuficiente información en la literatura para determinar si la reducción en los niveles de PTH mejora la mortalidad, el riesgo de eventos cardiovasculares y la enfermedad ósea¹⁰

Cunningham et al¹¹. realizan un estudio retrospectivo de 1184 pacientes (697 cinacalcet, 487 placebo), de los que 254 completaron un año de seguimiento para la variable mortalidad. Se mostró una menor incidencia de paratiroidectomías (0,3 vs 4,1 por 100 pacientes-año, p=0,009) y fracturas (3,2 vs 6,9 por 100 pacientes-año, p=0,04) con cinacalcet que con placebo, sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad ni en el total de hospitalizaciones.

En los estudios presentados a la EMEA⁵, no hubo diferencias en la calidad de vida relacionada

con la salud (QOL), tanto medida con un instrumento genérico, el SF-36, como con un instrumento específico de la IRC, el KDQOL. Aunque Cunningham et al sostienen que los cambios en algunas puntuaciones de estos tests favorecen al cinacalcet, la significación clínica es irrelevante.

HPTP

Peacock et al:

Validez interna

No se dice nada en el estudio de la comparabilidad de los grupos en cuanto a edad, sexo y otras variables que pudieran haber afectado al resultado, a excepción de la proporción de pacientes previamente operados: el 23% (9 pacientes) igual en ambos grupos

- Existen muchas pérdidas para ser un estudio tan corto en el tiempo: 30% en el grupo de cinacalcet y 26% en el de placebo. Además el porcentaje no se distribuye igual entre ambos grupos

Validez externa

- El criterio de exclusión de pacientes con calcemias mayores de 12.5 mg/dL deja fuera a un subgrupo importante de pacientes e introduce un sesgo.
- Quizás sea escasa la relevancia clínica de reducir 0.5 mg/dL la calcemia, siendo este parámetro una parte de la variable principal. Por otro lado, la reducción por debajo de 10.3 mg/dL, la calcemia de pacientes asintomáticos que tenían valores ligeramente superiores también podría tener baja significación clínica.
- Se mezclan pacientes previamente operados con no operados, lo que impide, si es relevante, saber si esta condición afecta al tratamiento. Se mezclan pacientes sintomáticos con asintomáticos. La no inclusión de la cirugía en el diseño del estudio hace difícil establecer el papel de este tratamiento respecto a aquella en la práctica clínica.
- Aunque el 90% de los pacientes se controlaron con la dosis inicial, las dosis altas empleadas no son las disponibles comercialmente ni las recomendadas en la ficha técnica (Dosis inicial: 30 mg; Incrementos de dosis cada 2-4 semanas según el siguiente esquema: 30 mg /12h, 60 mg/12h, 90 mg/12h, 90 mg/8h 90 mg/6h) Las dosis de 40 y 50 mg no se pueden conseguir ni siquiera fraccionando la presentación de 30 mg.
La duración del tratamiento es escasa para el previsible uso crónico (de por vida).

2000204:

- Es un estudio no comparativo, los autores lo justifican debido a que son pacientes gravemente enfermos y no hubiera sido ético incluir un brazo con placebo.
- La tasa de abandonos fue alta, sobre todo en los pacientes con Ca paratiroideo, hecho que podría ser parcialmente explicado por la mortalidad de este grupo de pacientes.
- El número de pacientes incluidos en el estudio es pequeño, aunque el tiempo de seguimiento es largo.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Cochrane¹²: Una revisión del papel del los calcimiméticos en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario concluye que el tratamiento con calcimiméticos del HPTS produce mejorías significativas en los parámetros bioquímicos que los estudios observacionales demostraron asociarse a una mayor mortalidad, riesgos cardiovasculares y la osteítis fibrosa; sin embargo, los beneficios centrados en el paciente todavía no se demostraron en los ensayos. Para los pacientes con HPTS, los beneficios de los calcimiméticos en el tratamiento estándar siguen sin poder precisarse hasta que se disponga de ensayos clínicos adicionales.

En una revisión sistemática de la Health Technology Assessment¹³ sobre efectividad y coste-efectividad de cinacalcet en HPTS se concluye que cinacalcet añadido al cuidado estándar es más efectivo que placebo más cuidado estándar para reducir los niveles de PTH sin comprometer los niveles de calcio. Sin embargo hay limitada información sobre el impacto de esta reducción en los resultados clínicos relevantes para el paciente. Dado que los ensayos son de corto seguimiento, no está claro como estos datos deberían extrapolarse a largo plazo. Todo esto junto con el elevado coste del medicamento conduce a que cinacalcet es poco probable que sea considerado coste-efectivo.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

HPTS

-Evaluaciones previas por organismos independientes

Guía NICE¹⁴:

- Cinacalcet no está recomendado para el tratamiento rutinario del HPTS en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal sometidos a diálisis.
- Cinacalcet está recomendado para el tratamiento del HPTS refractario en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal en:
 - Quienes tengan niveles séricos muy incontrolados de iPTH (>800 pg/mL) que son refractarios al tratamiento estándar, y con un nivel de calcio sérico ajustado normal o elevado y
 - En los que la paratiroidectomía está contraindicada, en los que el riesgo de cirugía supera los beneficios.

Las respuestas al tratamiento deberían monitorizarse regularmente y el tratamiento sólo debería continuar si la reducción en los niveles séricos de iPTH del 30% o más se ven dentro de los 4 meses, incluyendo escalado de dosis apropiado.

-Guías de Práctica clínica:

-*Canadian Society of Nephrology*¹⁵: No hay suficiente evidencia para recomendar el uso de calcimiméticos en pacientes con ERC que no están en hemodiálisis

-*Sociedad Española de Nefrología*¹⁶:

- No debe iniciarse el tratamiento con cinacalcet en pacientes con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad (<8,4 mg/dl).
- En pacientes en diálisis, el tratamiento con cinacalcet se podría considerar si la iPTH es inferior a 300 pg/ml siempre y cuando el producto CaxP esté elevado (>50).
- Con cada ajuste de dosis, debe determinarse el calcio sérico semanalmente. En caso de producirse hipocalcemia (cifras inferiores a 7,5 mg/dl), se aconseja asociar o aumentar dosis de vitamina D (metabolitos o análogos de vitamina D), reducir la dosis de cinacalcet o interrumpir su administración.

Sólo considera el uso de cinacalcet en el estadio 5D (en diálisis).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Los datos presentados a partir de estudios controlados incluyen 656 pacientes tratados con cinacalcet y 470 pacientes tratados con placebo durante un máximo de 6 meses. Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron náuseas (que se manifestaron en el 31% de los pacientes tratados con cinacalcet y en el 19% de los pacientes tratados con placebo) y vómitos (que se manifestaron en el 27% de los pacientes tratados con cinacalcet y en el 15% de los pacientes tratados con placebo). Las náuseas y vómitos fueron de intensidad leve a moderada y de carácter transitorio en la mayoría de pacientes. La interrupción del tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas fue principalmente debida a las náuseas (1% placebo; 5% cinacalcet) y los vómitos (< 1% placebo; 4% cinacalcet).

Las reacciones adversas, consideradas como, al menos, posiblemente atribuibles al tratamiento con cinacalcet, se detallan a continuación:

<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuente: reacciones de hipersensibilidad
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuente: anorexia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuente: mareo, parestesia Poco frecuente: convulsiones
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes: náuseas, vómitos Poco frecuente: dispepsia, diarrea
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuente: erupción cutánea
<i>Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuente: mialgia

<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuente: astenia
<i>Exploraciones complementarias</i>	Frecuente: hipocalcemia, testosterona disminuida en sangre

Durante el uso post-comercialización se han identificado las siguientes reacciones adversas:

- Durante la farmacovigilancia, se han notificado casos aislados e idiosincrásicos de hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, en pacientes en tratamiento con cinacalcet con insuficiencia cardiaca ya existente.
- Reacciones alérgicas, incluyendo angioedema y urticaria.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

La agencia Canadiense de salud notificó a los profesionales el 19 de junio de 2007 la modificación en le ficha técnica de Sensipar®, aprobada en agosto de 2004 dejaba de estar indicado en HPTS y IRC en pacientes no sometidos a diálisis¹⁷.

La indicación autorizada quedaría restringida a tratamiento del HPTS en pacientes con IRC sometidos a diálisis (la autorizada en España, Europa y EEUU).

Esta modificación se produjo porque en dos estudios se demostró que los pacientes con HPTS y ERC no sometidos a diálisis y tratados con cinacalcet presentaban unos niveles de calcio por debajo del límite normal.

Posteriormente se ha publicado un ensayo clínico¹⁸ donde confirma la disminución de los niveles de calcio (en un 62% de los pacientes) y un aumento de los niveles de fosfato.

Opiniones de expertos¹⁹ que evalúan los resultados de este estudio concluyen que no debe ser usado en paciente con IRC en estadios 3 y 4.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones

- Convulsiones: se ha observado que el umbral de convulsiones disminuye con reducciones significativas en las concentraciones séricas de calcio. Precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

- Puede desarrollarse enfermedad ósea adinámica si los niveles de PTH están crónicamente suprimidos por debajo de aproximadamente 1,5 veces el límite superior de la normalidad al determinarse con el método de la iPTH.

-Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

-Pediatria

no está indicado para su uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

-Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de cinacalcet en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el parto o el desarrollo postnatal. En estudios realizados con ratas y conejos gestantes no se han observado toxicidades embrionarias ni fetales a excepción de una disminución en el peso fetal de las ratas a dosis asociadas con toxicidad en las madres. Debe administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

-Lactancia

Se desconoce si cinacalcet se excreta en la leche materna. cinacalcet se excreta en la leche de ratas lactantes con una relación leche/plasma elevada. Después de una valoración detenida de la relación beneficio/riesgo, habrá que decidir si suspender la lactancia o interrumpir el tratamiento con cinacalcet.

-Ancianos

No es necesario ajuste de dosis.

-Insuficiencia Hepática

Debido a la posibilidad de que los pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (clasificación de Child-Pugh) presenten concentraciones plasmáticas de cinacalcet entre 2 y 4 veces más altas, en estos pacientes cinacalcet debe usarse con precaución y los pacientes deben ser controlados estrechamente durante el tratamiento.

Contraindicaciones:

No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad.

Interacciones:

- Precaución cuando se usa de forma concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 y de CYP1A2 o de ambos. Puede ser necesario ajustar la dosis de cinacalcet.
- Efecto de otros medicamentos sobre cinacalcet: El cinacalcet se metaboliza en parte por la enzima CYP3A4. Inhibidores potentes pueden aumentar los niveles plasmáticos de cinacalcet (p.ej. ketoconazol, itraconazol, telitromicina, voriconazol, ritonavir). Por el contrario, los inductores (p.ej. rifampicina) de esta enzima pueden reducir las concentraciones de cinacalcet.
- Fumar induce el CYP1A2; Se ha observado que el aclaramiento de cinacalcet era de un 36-38% más alto en fumadores que en no fumadores. No se ha estudiado el efecto de los inhibidores del CYP1A2 (p.ej. fluvoxamina, ciprofloxacino)
- El cinacalcet es un inhibidor potente de la enzima CYP2D6. Puede ser necesario ajustar la dosis de: flecainida, propafenona, metoprolol en insuficiencia cardíaca congestiva, desimipramina, nortriptilina, clomipramina.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	Mimpara® 30 mg	Mimpara® 60 mg	Mimpara®90 mg
Precio unitario (PVL+IVA) *	6,15 €	11,35 €	17,03 €
Posología	30 mg/día	60 mg/día	90 mg/día
Coste día HPTS	6,15 €	11,35 €	17,03 €
Coste día HPTP	12,30 €	22,70 €	34,06 €
Coste tratamiento/año HPTS	2224,75 €	4142,75 €	6215,95 €
Coste tratamiento/año HPTP	4449,5 €	8285,5 €	12431,8 €

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

HPTS

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Dosis	NNT (IC 95%) *	Coste incremental	CEI (IC95%)
Lindberg et al	Principal	iPTH final <250 pg/mL	30 mg/día	3,2(2,6-4,2)	2.224,75 €	7.119,2 €
			60 mg/día		4.142,45 €	13.255,84 €
			90 mg/día		6215,95 €	19891,04 €

* **Interpretación:** Según la dosis, cuesta entre 7.119,2 € y 19891,04 € al año conseguir que un paciente con HPTS en diálisis alcance iPTH < 250 pg/mL. El coste es mucho mayor en los pacientes con iPTH > 800 pg/mL, pudiendo llegar a gastar dinero en perjudicar al paciente, ya que el IC95% de la diferencia de efecto incluye el cero.

Comentarios:

Aunque los ensayos clínicos duraron seis meses, asumimos que la eficacia se mantiene al menos un año, de acuerdo con los estudios de extensión presentados a la EMEA y la FDA

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

NICE¹²: CEI 38.900-43.000 libras por años de vida ajustados a calidad (AVAC)
HTA²⁰: CEI: 39.900-92.000 libras por AVAC

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Actualmente a través de solicitud de medicamento no incluido en Guía se encuentran en tratamiento en nuestro Hospital 19 pacientes: 15 con HPTS (9 pacientes con dosis de 30 mg, 4 con 60 mg y 1 con 90 mg) y 4 con HPTP (3 con dosis de 30 mg y 1 con 60 mg). Esto supone un coste aproximado anual de 43.140 €.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

HPTS

- Asociado al tratamiento habitual del HPTS, cinacalcet ha demostrado ser eficaz reduciendo la iPTH, así todos los ensayos clínicos muestran que cinacalcet es significativamente más eficaz que placebo en reducir los niveles de PTH a los niveles objetivo de 250 pg/ml o menos.
- No obstante, al estratificar en función de los niveles de iPTH de partida al inicio del estudio, parece que los pacientes con HPTS grave (niveles de iPTH base >800 pg/mL) presentan peor respuesta que aquellos con HPTS de leve a moderada siendo similar a la del grupo placebo. Aunque consiguieron una reducción superior al 30% desde los niveles iniciales, la iPTH seguía siendo elevada. En todos los ensayos se han empleado variables subrogadas (concentraciones sanguíneas de iPTH, Ca y P). Hay insuficiente información en la literatura para determinar si la reducción en los niveles de PTH mejora la mortalidad, el riesgo de eventos cardiovasculares y la enfermedad ósea. Se precisan estudios prospectivos que demuestren que estas variables se traducen en una mejoría de la morbimortalidad: disminución en los síntomas de HPTS, ruptura de tendones, fracturas, eventos cardiovasculares debidos a calcificación vascular, hospitalizaciones, mortalidad, calidad de vida, etc.
- No hay ningún ensayo clínico que demuestre el balance beneficio riesgo favorable del uso de cinacalcet en pacientes con IRC que no se encuentran en hemodiálisis, ni está recomendado en ninguna Guía de Práctica Clínica.
- Los efectos secundarios más frecuentes con cinacalcet fueron náuseas, vómitos e hipocalcemia. En los pacientes con niveles mantenidos de iPTH < 100pg/mL se produjeron casos de enfermedad adinámica ósea Precaución en pacientes con riesgo de convulsiones.
- El coste anual por paciente tratado varía en función de la dosis siendo de 2.224,75 € a dosis de 30 mg/día a 6.215,95 € con la dosis de 90 mg/día. Según la dosis, cuesta entre 7.119,2 € y 19.891,04 € al año conseguir que un paciente con HPTS en diálisis alcance iPTH < 250 pg/mL. El coste es mucho mayor en los pacientes con iPTH > 800 pg/mL, pudiendo llegar a gastar dinero en perjudicar al paciente, ya que el IC95% de la diferencia de efecto incluye el cero.
- Las autoridades sanitarias escocesas y canadienses han rechazado la financiación pública de cinacalcet por la ausencia de evidencias sobre resultados clínicamente relevantes y por razones económicas.

HPTP

- Cinacalcet, comparado con placebo ha demostrado en los ensayos clínicos disminuir las cifras de PTH en pacientes con HPTS no candidatos a cirugía.

-La propuesta de los autores del informe es:

- .Incluir Cinacalcet en la Guía Farmacoterapéutica en pacientes con HPTS en hemodiálisis que hayan agotado todas las estrategias previas, es decir, que estén en tratamiento con análogos de vitamina D y/o tomen quelantes del fósforo a dosis plenas y presenten:
 - iPTH>450 pg/mL de forma sostenida a pesar de la restricción dietética de fósforo a <1mg/día y/o

- episodios repetidos de hipercalcemia o un producto Ca x P permanentemente elevado por encima de $60 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$
- Se realizará un seguimiento según las recomendaciones de la K/DOQI²¹
 - iPTH entre 150-300 pg/mL
 - Ca x P $<55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$
 - Calcio sérico total corregido por albúmina 8,4-9,5 mg/dL
 - Fósforo sérico 3,5-5,5 mg/dL
- Se suspenderá el tratamiento si no hay respuesta a las 16-18 semanas
- Precauciones: no tener niveles de iPTH por debajo de 150 pg/mL por peligro de enfermedad adinámica ósea. Suspender cinacalcet o reducir dosis.
- Pacientes con HPTP a dosis inicial de 30 mg/12h los siguientes (independientemente de que hayan sido diagnosticados o no de carcinoma de paratiroides):
 - Sometidos a cirugía y no curados (con varias determinaciones de hipercalcemia separadas en el tiempo con valores de $\text{Ca}^{++} > 11.5 \text{ mg/dL}$).
 - Con criterios de indicación de cirugía pero en los que ésta no se pueda realizar.
- Se presentarán resultados al cabo de 1 año.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 15/09/2010 Fecha de notificación: 26/10/2010

“Decisión adoptada por la CFyT” :Incluir en la guía Farmacoterapéutica

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

- HPTS en hemodiálisis que hayan agotado todas las estrategias previas, es decir, que estén en tratamiento con análogos de vitamina D y/o tomen quelantes del fósforo a dosis plenas y presenten:
 - iPTH $>450 \text{ pg/mL}$ de forma sostenida a pesar de la restricción dietética de fósforo a $<1 \text{ mg/día}$ y/o
 - episodios repetidos de hipercalcemia o un producto Ca x P permanentemente elevado por encima de $60 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$
- Pacientes con HPTP (independientemente de que hayan sido diagnosticados o no de carcinoma de paratiroides):
 - Sometidos a cirugía y no curados (con varias determinaciones de hipercalcemia separadas en el tiempo con valores de $\text{Ca}^{++} > 11.5 \text{ mg/dL}$).
 - Con criterios de indicación de cirugía pero en los que ésta no se pueda realizar.

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica

del medicamento

Nombre, fecha y firma:

- Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
- Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones “Declaración de conflicto de intereses”:

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

- De importe superior a 2.000 € anuales
- Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
- Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
- Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
- Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

- Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
- Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Fraga MD. Cinacalcet en hiperparatiroidismo secundario a diálisis. Hospital General La Mancha Centro. Octubre 2007.
- ² Bengoechea MJ. Cinacalcet en hiperparatiroidismo secundario refractario a tratamiento estándar en pacientes en diálisis. Hospital de Galdakao, noviembre 2005.
- ³ Santos B. Cinacalcet en hiperparatiroidismo primario. Hospital Virgen del Rocío, noviembre 2005.
- ⁴ Ficha Técnica de Mimpara® (cinacalcet). Disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mimpara/H-570-PI-es.pdf>
- ⁵ European Public Assessment Report. EMEA 2004. Mimpara® (Cinacalcet). Disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mimpara/12029804en6.pdf> [acceso: 30/09/2007].
- ⁶ CEDER Sensipar® (Cinacalcet HCl) Tablets Company: Amgen, Inc. Application No.: 021688 Approval Date: 3/08/2004. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-688_Sensipar.htm [acceso: 30/09/2007].
- ⁷ Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Oct;92(10):3803-8.
- ⁸ Marcocci C, Chanson P, Shoback D, Bilezikian J, Fernandez-Cruz L, Orgiazzi Jet al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Aug;94(8):2766-72.
- ⁹ Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner S A, Shoback DM. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:135-141.
- ¹⁰ Curhan G. Fooling the parathyroid gland – will there be health benefits? N Engl J Med 2004;350:1565-7.
- ¹¹ Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2005;68(4):1793-800.
- ¹² Strippoli GFM, Tong A, Palmer SC, Elder G, Craig JC. Calcimiméticos para el hiperparatiroidismo secundario en los pacientes con insuficiencia renal crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.
- ¹³ Garside R, Pitt M, Anderson R, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease patients on dialysis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007 May;11(18):iii, xi-xiii, 1-167. Disponible en: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1118.pdf>
- ¹⁴ Cinacalcet for treating secondary hyperparathyroidism in people with kidney disease who are on dialysis. Understanding NICE guidance - Information for people who use NHS services. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2007 Jan. 5 p. (Technology appraisal 117). Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA117/publicinfo/pdf/English>
- ¹⁵ Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. CMAJ 2008;179:1154-62.

-
- ¹⁶ Torregrosa J.V., Cannata A., Bover J., Caravaca F., Lorenzo V., Martín Alet al. Guías S.E.N: Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo oseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. Nefrología. 2008;28 Suppl 1:1-22.
- ¹⁷ Health Canada Endorsed Important Safety Information on Sensipar (cinacalcet hydrochloride). Junio 2007. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mimpara/emea-combined-h570es.pdf>
- ¹⁸ Chonchol, M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. Am J Kidney Dis 2009; 53, 197-207.
- ¹⁹ Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL Mineral metabolism: Should cinacalcet be used in patients who are not on dialysis?. Nat Rev Nephrol. 2009 Jun;5(6):307-8.
- ²⁰ Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Cinacalcet\(Sensipar\)_mar23-05.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Cinacalcet(Sensipar)_mar23-05.pdf)
- ²¹ National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Disease 2003; 42(suppl 3):S1-S202.