

CINACALCET

Evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía, Según el método GINF.

EL PRESENTE INFORME SIGUE UN FORMATO DE PREGUNTAS Y RESPUESTAS ADAPTADO DE LA GUÍA PARA LA INCLUSIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS EN LA GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA (GINF)

A. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO Y SU INDICACIÓN

Denominación común internacional (DCI), denominación oficial española (DOE) o nombre genérico del principio activo.

Cinacalcet

Presentaciones comerciales y laboratorios que las comercializan.

Mimpara® 30, 60 y 90 mg (28 comprimidos). Laboratorio Amgen®.

Indicaciones aprobadas oficialmente en España.

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

Los pacientes para los que se solicita el fármaco son habitualmente atendidos en....

Hospitales/Unidades de día (o similar).

¿Con qué fármacos y con qué pautas se está tratando ahora la indicación (o indicaciones) para la que se solicita el fármaco?

- Calcitriol: 1-8 mcg IV 3 veces/semana
- Paricalcitol:
 - La dosis inicial se calcula utilizando la siguiente fórmula: $\text{dosis inicial (mcg)} = \text{nivel basal de Hormona Paratiroidea intacta (PTHi)} / 80$ administrado en días alternos en cualquier momento durante la diálisis.
 - Dosis de titulación: si no hay respuesta satisfactoria, aumentar la dosis de 2-4 mcg a intervalos de 2-4 sem.

El aumento y la disminución de la dosis deben ser individualizados en función de los niveles de hormona paratiroidea (PTH).

B. EVIDENCIA SOBRE EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD.

EFICACIA

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en las indicaciones para las que se solicita el fármaco

Disponemos de 8 ensayos clínicos (6 relacionados con el hiperparatiroidismo secundario¹⁻⁶ y 2 con el primario^{7,8}) y dos reanálisis^{9,10}. En ensayos en los que se evalúa la eficacia de Cinacalcet en el HPT secundario, se ha añadido placebo o Cinacalcet al tratamiento estándar, nunca se ha utilizado como alternativa a terapia alguna. Con respecto al HPT primario, se ha comparado Cinacalcet con placebo.

Se han analizado variables subrogadas: niveles de calcio, PTH, producto calcio-fósforo y fósforo plasmáticos. Sin embargo, numerosa bibliografía pone de manifiesto que se trata de variables intermedias importantes y predictoras de enfermedad o riesgo de enfermedad. Los únicos datos publicados acerca de variables finales aparecen en la revisión retrospectiva de Cunningham⁸ donde se evalúa la incidencia de paratiroidectomías, fracturas, hospitalizaciones por causas cardiovascular, mortalidad y calidad de vida en pacientes tratados con Cinacalcet.

Ref.	1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
1	Block GA	Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med 2004;350(15):1516-25.
2	Lindberg JS	Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. J Am Soc Nephrol 2005;16(3):800-7.
3	Harris RZ	Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of cinacalcet hydrochloride in hemodialysis patients at doses up to 200 mg once daily. Am J Kidney Dis 2004;44(6):1070-6.
4	Quarles LD.	The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2003;14(3):575-83.
5	Lindberg JS.	The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 2003;63(1):248-54.
6	Goodman WG.	The Calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. J Am Soc Nephrol 2002;13(4):1017-24.
7	Moe SM.	Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. Kidney Int 2005;67(2):760-71.
8	Cunningham J.	Effects of the calcimimetic cinacalcet HCL on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 2005; 68: 1793-1800.
9	Peacock M	Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(1):135-41.
10	Shoback DM	The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(12):5644-9.

- Block et al.¹, añaden Cinacalcet (n=371) o placebo (n=370) al tratamiento convencional en pacientes en hemodiálisis para determinar la eficacia y seguridad de dicho fármaco . Lindberg et al.² participan en otro estudio parecido pero incluyendo además pacientes con diálisis peritoneal (n=395).
- Harris et al.³ describen en su ensayo aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos, de seguridad y tolerancia de Cinacalcet.
- Quarles⁴ y Lindberg⁵ añaden, a 71 y 78 pacientes respectivamente, placebo o Cinacalcet al tratamiento convencional para calcular el porcentaje de estos que tienen una reducción $\geq 30\%$ en el nivel de PTH, ambos con dosis distintas e inferiores a las usadas posteriormente por Block¹ y Lindberg².
- Goodman et al.⁶ determinan la respuesta bioquímica de una única dosis de Cinacalcet; además también calculan esta respuesta en un tratamiento con dosis única diaria de Cinacalcet durante 8 días.
- Moe⁷ en su reanálisis vuelve a describir los resultados de los ensayos de Block¹ y Lindberg².
- Cunningham⁸ mediante un reanálisis retrospectivo de varios ensayos (entre los que se encuentran los de Block¹ y Lindberg²) describe los únicos resultados relacionados con variables clínicas finales disponibles hasta hoy. Se evalúan en dicho artículo los efectos que sobre variables de morbi-mortalidad, tiene el tratamiento con Cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario.
- Peacock et al.⁹ administran durante 52 semanas placebo o Cinacalcet (en escalada de dosis) a 78 pacientes con hiperparatiroidismo primario para calcular el porcentaje de ellos que alcanzan valores normales de calcio plasmático. Shoback et al.¹⁰ analizan la misma variable pero utilizando dosis fijas de Cinacalcet durante 15 días (n=22). (Nota: indicación no autorizada).

En la evaluación de la seguridad se ha comparado Cinacalcet con placebo. La severidad de los efectos secundarios que a continuación se comentan fue de media a moderada (EMEA 2004. Informe de autorización de comercialización de Cinacalcet):

Nauseas: 31% C – 19% P

Vómitos: 27% C – 15% P

Mialgia: 15% C – 14% P

Mareos: 10% C – 8% P

Dispepsia: 8% C – 8% P

Astenia: 7% C – 4% P

Anorexia: 6% C – 4% P

Parestesia: 4% C – 1% P

Hipocalcemia: 4% C – 1% P

Rash: 3% C - <1% P

Convulsiones: 1% C - <1% P

N=1126 sujetos (656 Cinacalcet, 470 Placebo)

En la tabla 1 se muestran resultados de Block⁽¹⁾, Lindberg⁽²⁾, Cunningham⁽⁸⁾, Quarles⁽⁴⁾ y Lindberg⁽⁵⁾.

EFFECTIVIDAD

Los resultados de los ensayos clínicos anteriores, ¿se pueden trasladar a la atención habitual hospitalaria? ¿Podría existir algún factor que condicionara la efectividad del tratamiento, como por ejemplo, disponibilidad de pruebas diagnósticas o de medidas de soporte de los enfermos, características clínicas o sociales diferentes de nuestros enfermos respecto a los de los ensayos clínicos, efectos de la curva de aprendizaje, etc.?

Los resultados de los ensayos se pueden trasladar a nuestro ámbito.

Tabla 1. Resumen de la evidencia que arrojan los ensayos clínicos mencionados.

AUTOR, AÑO, revista	Nº de paciente, duración	Indicación	Tratamiento		Variable	RESULTADOS			
			Pauta tto.	Pauta control		Resultado tto.	Resultado control	Diferencia (¿significativa?)	Reacciones adversas; otras consideraciones
Block, 2004, N Engl J Med ⁽¹⁾	741, 26 semanas	HPT secundario en pacientes con hemodiálisis	tto. estandar (vit D, quelantes, etc.) + cinacalcet (30-180 mg) (n=371)	tto. estandar (vit D, quelantes, etc.) + placebo (n=370)	% pacientes con PTH ≤ 250 pg/ml (semana 13 a 26)	43%	5%	p<0,001	Nauseas, vómitos, infecciones respiratorias, hipotensión.
					% pacientes con una reducción ≥ 30% de PTH inicial (sem 13 a 26)	64%	11%	p<0,001	
Lindberg, 2005, J Am Soc Nephrol ⁽²⁾	395, 26 semanas	HPT secundario en pacientes con hemodiálisis o diálisis peritoneal	tto. estandar (vit D, quelantes, etc.) + cinacalcet (30-180 mg) (n=294)	tto. estandar (vit D, quelantes, etc.) + placebo (n=101)	% pacientes con PTH ≤ 250 pg/ml (semana 17 a 26)	39%	7%	p<0,001	Nauseas, vómitos, diarrea, infecciones respiratorias, dolor de cabeza.
					% pacientes con una reducción ≥ 30% de PTH inicial (sem 17 a 26)	65%	13%	p<0,001	
Cunningham, 2005, Kidney Int ⁽⁶⁾	1184, 6 a 12 meses (reanálisis de varios ensayos)	HPT secundario en pacientes con hemodiálisis o diálisis peritoneal	tto. estandar (vit D, quelantes, etc.) + cinacalcet (30-180 mg) (n=697)	to. estandar (vit D, quelantes, etc.) + placebo (n=487)	Paratiroidectomías Fracturas Hospitalización cardiovascular Mortalidad	RR=0,07 RR=0,46 RR=0,61 RR=0,81	p=0,009 p=0,04 p=0,005 p=0,47		
Quarles, 2003, J Am Soc Nephrol ⁽⁴⁾	71, 18 semanas	HPT secundario	tto. estandar (vit D, quelantes, etc.) + cinacalcet (25,50,75 y 100 mg)	to. estandar (vit D, quelantes, etc.) + placebo	% pacientes con una reducción ≥ 30% de PTH inicial	53%	23%	p=0,009	Vómitos.
Lindberg, 2003, Kidney Int ⁽⁵⁾	78, 18 semanas	HPT secundario	tto. estandar (vit D, quelantes, etc.) + cinacalcet (20,30,40 y 50 mg)	to. estandar (vit D, quelantes, etc.) + placebo	% pacientes con una reducción ≥ 30% de PTH inicial	38%	8%	p=0,001	Nauseas, disnea.

C. EVALUACIÓN ECONÓMICA

Utilización previsible del nuevo fármaco:

- Reemplazaría parcialmente al tratamiento actual (algunos subgrupos de pacientes se beneficiarán del nuevo fármaco mientras que otros seguirán con el tratamiento hasta ahora habitual).
- Se añadiría al tratamiento actual para algunos subgrupos de pacientes.

Coste total del tratamiento completo con el fármaco. (Si es de uso crónico, especificar el coste por mes, si la duración del tratamiento es muy variable, especificar el coste por día)

El cálculo del coste del tratamiento por paciente es difícil de establecer, ya que la terapia con cinacalcet esta asociada a un ajuste individualizado de la dosis en cada paciente. En HPT secundario la dosis mínima es de 30 mg al día, que puede ser aumentada si se precisa, en intervalos de 30 mg hasta una dosis máxima de 180 mg/día. Por lo tanto las posibles dosis de la terapia con cinacalcet por paciente y día son: 30, 60, 90, 120, 150 y 180 mg.

Según algunos autores, la mayoría de los pacientes utiliza una dosis de cinacalcet de 60 mg/día². Sin embargo, estos datos corresponden a aquellos pacientes que consiguieron el objetivo principal del ensayo, es decir aquellos pacientes que después del tratamiento con cinacalcet alcanzaron unos niveles de PTH ≤ 300 pg/ml. Se desconoce por tanto, la dosis media de aquellos pacientes con unos niveles de PTH superior. En base a todo esto la siguiente tabla muestra el coste del tratamiento de cinacalcet con la dosis mínima, máxima, 60 mg y 90 mg (por ser ésta la media de las posibles dosis):

	30 mg	60 mg	90 mg	180 mg
PVL	179,1	330,42	495,62	
Coste por paciente/día (€)	6,40	11,80	17,70	35,40
Coste por paciente/mes (€)	179,10	330,42	495,62	931,30
Coste por paciente/año (€)	2.149,20	3.965,04	5.947,44	11.175,60
Coste por 60 pacientes/año (€)	128.952,00	237.902,40	356.846,40	670.536,00

Ya que cinacalcet es el único agente antiparatiroideo incluido en su grupo terapéutico, la comparación del coste frente a otras alternativas puede resultar complicada. Su inclusión en el arsenal terapéutico del hospital no se acompaña con una reducción en las dosis² de otros medicamentos utilizados en HPT secundario a insuficiencia renal crónica, ya que cinacalcet se incorpora a la estrategia terapéutica para controlar mejor el desarrollo de esta enfermedad. Es posible que la necesidades de quelantes del fosfato en estos pacientes estén disminuidas cuando se administren conjuntamente con cinacalcet.

Si cinacalcet sustituyera el uso de calcitriol, supondría un incremento de 136-776 € por paciente y mes. Si cinacalcet sustituyera el uso de paricalcitol, supondría una diferencia de -30 a +300 € por paciente y mes. El incremento mayor se produciría a dosis muy altas de cinacalcet, que son requeridas por pocos pacientes.

Estimación de posibles ahorros que puedan derivarse.

El cálculo es difícil de estimar, aunque el NNT para paratiroidectomías, fracturas, hospitalizaciones cardiovasculares y muerte es, 26, 26, 21 y 42 respectivamente⁸.

RECOMENDACIÓN FINAL

Se propone la siguiente calificación según la Guía GINF:

D. Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas:

- Que se utilice en pacientes en los que la terapia convencional sea incapaz de controlar el hiperparatiroidismo.
- Que sea utilizado en aquellos pacientes intolerantes al tratamiento convencional.