

# Cinacalcet

## Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital Universitario Reina Sofía

### 1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Mimpara® comprimidos 30 mg, 60 mg y 90 mg  
Presentaciones y Precio: 30 mg E/28: 186.26€ 60 mg E/28: 343.63€ 90 mg E/28: 515.44€  
Laboratorios: Amgen  
Grupo Terapéutico: H05BX01: Agentes antiparatiroides.

### 2.- Solicitud:

Dr. Martín Malo. Nefrología

### 3.- Farmacología

#### Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España<sup>1</sup>:

- Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis (→Indicación solicitada)
- Reducción de la hipercalcemia en carcinoma paratiroideo

#### Mecanismo de acción<sup>1</sup>:

Cinacalcet es un calcimimético, una nueva clase de moléculas pequeñas que actúan como moduladores alostéricos del receptor detector de calcio en la superficie de la célula paratiroidea. Este receptor es el principal regulador de la secreción de PTH. Su activación por concentraciones elevadas de calcio inhibe la secreción de PTH. Cinacalcet actúa activando al receptor de superficie, incrementando la sensibilidad de este receptor al calcio extracelular, lo que reduce las concentraciones de PTH. La reducción de la PTH se asocia a un descenso paralelo de las concentraciones séricas de calcio.

#### Posología<sup>1</sup>:

##### *Hiperparatiroidismo secundario*

**Adultos y ancianos:** (> 65 años): La dosis de partida recomendada para adultos es de 30 mg una vez al día. La dosis de Cinacalcet 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, de 1-4 semanas tras inicio de tratamiento y cada 1-3 meses en el mantenimiento.

Debe determinarse el calcio sérico con frecuencia durante la titulación de la dosis y durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o a un ajuste de la dosis. Una vez establecida la dosis de mantenimiento, el calcio sérico debe determinarse, aproximadamente, cada mes. Si las concentraciones séricas de calcio disminuyen por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad, deben tomarse medidas apropiadas. El tratamiento concomitante con quelantes del fósforo, análogos de vitamina D o ambos debe ajustarse según proceda.

**Niños y adolescentes:** No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes <18 años.

Se recomienda tomar 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.

#### Farmacocinética<sup>1</sup>:

La concentración plasmática máxima de cinacalcet se alcanza aproximadamente a las 2-6 horas. La semivida inicial es de unas 6h y la semivida terminal de 30-40h. El volumen de distribución es alto (aproximadamente 1000 litros), lo que indica una distribución extensa. Se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 97% y su distribución en los hematíes es mínima.

El cinacalcet se metaboliza por múltiples enzimas, principalmente CYP3A4 y los principales metabolitos circulantes son inactivos.

**Ancianos:** No hay diferencias clínicamente relevantes debidas a la edad

**Insuficiencia renal:** El perfil farmacocinético es comparable al de voluntarios sanos.

**Insuficiencia hepática:** La insuficiencia hepática leve no afecta sustancialmente a la farmacocinética de cinacalcet. No se precisa ningún ajuste adicional de la dosis para los sujetos con insuficiencia hepática

#### 4.- Evaluación de la eficacia

Comentamos de forma resumida los ensayos más relevantes del fármaco

##### HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

###### **Estudios 20000172 Y 20000183<sup>2,3</sup>**

**Diseño:** Se trata de 2 estudios idénticos, fase III, doble ciego, comparado con placebo realizado en 63 centros de USA y Canadá y 62 centros en Europa y Australia. La duración de los estudios fue de 26 semanas, con una fase inicial de titulación de 12 semanas, seguida de una de evaluación de 14 semanas.

**Población:** Se incluyeron en total 741 pacientes >18 años (410+331) con hiperparatiroidismo secundario tratados con 3 sesiones de hemodiálisis/semana durante 3 meses. PTH >300 pg/ml Ca >8.4 mg/dl.

**Tratamiento:** 371 pacientes se asignaron a Cinacalcet vs 370 a placebo. Los pacientes recibían una dosis inicial de 30 mg Cinacalcet durante 12 semanas. Esta fase era de titulación y cada 3 semanas la dosis se incrementaba a 60,90,120 y 180 mg si PTH >200 y Ca >7.8

Los pacientes se estratificaron en función del nivel inicial de PTH: 300-500, 500-800 y >800pg/ml.

**Variable principal:** % pacientes con PTH <250pg/ml en la fase de evaluación (semanas 13-26, valor medio de 7)

**Resultados:** El 43% de los pacientes tratados con Cinacalcet vs el 5% con placebo consiguieron niveles PTH <250 (p <0.001). La proporción de pacientes que conseguían el objetivo fue aumentando a lo largo del estudio en el brazo de Cinacalcet, permaneciendo estable en el de placebo. Un 64% (Cinacalcet) vs 11% de pacientes (placebo) consiguieron disminuir un 30% los niveles de PTH, aunque la relevancia de este dato depende de los niveles obtenidos.

En la fase de evaluación, los niveles medios de PTH fueron un 43% más bajos que los basales, mientras que en placebo aumentaron un 9% (p <0.001%)

El tratamiento con Cinacalcet se asoció a moderados descensos de niveles séricos de Calcio y Fósforo, y del producto Ca x P, mientras no hubo cambios en el grupo placebo.

Los resultados se mantuvieron en todos los subgrupos y estratificaciones realizadas

**Seguridad:** Los efectos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes con Cinacalcet que con placebo: náuseas (32% vs 19%, p <0.001) y vómitos (30% vs 16%, p <0.001, con mayor frecuencia a dosis altas).

Niveles de Ca <7.5mg/ml fueron más frecuentes con Cinacalcet (5% vs <1%, p <0.001), aunque su manejo no fue complicado.

**Conclusión:** Cinacalcet es un fármaco eficaz y seguro en la reducción de la PTH y manejo del hiperparatiroidismo secundario. No obstante, faltaría por conocer su repercusión sobre el hueso, calcificaciones de tejidos blandos y efectos cardiovasculares.

###### **Estudio 20000188<sup>4</sup>**

**Diseño:** Se trata de 1 estudio fase III, randomizado, doble ciego, comparado con placebo (3:1) realizado en 60 centros de USA, Canadá y Australia. La duración de los estudios fue de 26 semanas, con una fase inicial de titulación de 16 semanas, seguida de una de evaluación de 10 semanas. Se estratificó en función de los valores basales de PTH: 300-500, 500-800 Y >800.

**Población:** Se incluyeron en total 395 pacientes >18 años con hiperparatiroidismo secundario tratados con 3 sesiones de hemodiálisis/semana durante 3 meses. PTH >300 pg/ml Ca >8.4 mg/dl.

**Tratamiento:** 371 pacientes se asignaron a Cinacalcet vs 370 a placebo. Los pacientes recibían una dosis inicial de 30 mg Cinacalcet durante 12 semanas. Esta fase era de titulación y cada 4 semanas la dosis se incrementaba a 60,90,120 y 180 mg si PTH >200 y Ca >7.8

**Variable principal:** % pacientes con PTH <250pg/ml en la fase de evaluación (semanas 16-26, valor medio de 7)

**Resultados:** El 39% de los pacientes tratados con Cinacalcet vs el 7% con placebo consiguieron niveles PTH <250 (p <0.001), y el 46% vs 9% <300 (p <0.001). Un 65% (Cinacalcet) vs 13% de pacientes (placebo) consiguieron disminuir un 30% los niveles de PTH, y un 48% vs 6% de los pacientes lograron una disminución del 50%, aunque la relevancia de este dato depende de los niveles obtenidos.

En la fase de evaluación, los niveles medios de PTH con Cinacalcet fueron de 525.5 pg/ml vs 852.0 pg/ml en placebo.

El tratamiento con Cinacalcet se asoció a moderados descensos de niveles séricos de Calcio y Fósforo, y del producto CaxP, mientras no hubo cambios en el grupo placebo. 65% de los pacientes con Cinacalcet vs 45% con placebo lograron un CaxP<55, p<0.001.

**Seguridad:** Los efectos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes con Cinacalcet que con placebo: náuseas (30% vs 22%), vómitos (23% vs 12%), diarrea (24% vs 19%); también infección del tracto respiratorio superior (18% vs 13%), dolor de cabeza (17% vs 12%) y astenia (8% vs 2%). En cambio, dolor abdominal (12% vs 18%) e hipotensión (7% vs 12%) fueron más frecuentes con placebo. Niveles de Ca<7.5mg/ml fueron más frecuentes con Cinacalcet (5% vs <1%, p<0.001), aunque su manejo no fue complicado.

**Conclusión:** Cinacalcet es un fármaco eficaz y seguro en la reducción de la PTH y manejo del hiperparatiroidismo secundario. No obstante, faltaría por conocer su repercusión sobre el hueso, calcificaciones de tejidos blandos y efectos cardiovasculares.

## 5. Evaluación de la seguridad<sup>1-4</sup>

- Las reacciones adversas a continuación descritas proceden de los ensayos clínicos realizados.
  - Muy frecuentes (>1/10): náuseas y vómitos
  - Frecuentes (>1/100 y <1/10): Hipocalcemia, anorexia, mareo, parestesias, erupción cutánea, mialgia, astenia y nivel sérico de testosterona disminuido.
  - Poco frecuentes (>1/1000 y <1/100): Dispepsia.

### Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

En el caso de emplearse en pacientes con tratamiento con inhibidores o inductores de CYP3A4 o del CYP1A2, puede ser necesario ajustar la dosis de Cinacalcet. Igualmente pueden ser necesarios ajuste si el paciente empieza o deja de fumar.

### Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>

**Embarazo<sup>1</sup>:** Estudios en animales no indican efectos nocivos en el embarazo, parto o desarrollo postnati. En cualquier caso sólo se administrará en el embarazo y la lactancia si el beneficio potencial justifica el riesgo.

## 6.- Area económica

La evaluación del coste resulta bastante complicada, por el ajuste individual de las dosis, y el supuesto ahorro que conllevaría la no utilización de quelantes de fósforo y derivados de la vitamina D. El ahorro de sevelamer sería lo más destacado.

El coste anual para 1 paciente con una dosis de 30mg sería de 2.421,38 euros.

## 7.- Discusión y Conclusiones

- Cinacalcet es un calcimimético, una nueva clase de moléculas pequeñas que actúan como moduladores alostéricos del receptor detector de calcio en la superficie de la célula paratiroidea, indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario.
- La principal ventaja es que además de disminuir los niveles de calcio y fósforo, también consigue disminuir los niveles de hormona paratiroidea.
- Otras ventajas serían evitar/retrasar la cirugía, reducción de dosis de análogos de vitamina D, menor uso de sevelamer y la no necesidad de hospitalización.
- Queda aún por conocer la repercusión del tratamiento en otras variables tan importantes como efectos cardiovasculares, calcificaciones de tejidos blandos y efecto sobre el hueso.
- La CFT acuerda su inclusión en la Guía del Hospital, como medicamento de uso restringido (categoría D) para aquellos pacientes graves refractarios a otros tratamientos y/o derivados ya a intervención quirúrgica (paraidectomía). En función de las nuevas evidencias se irán ampliando las posibilidades de utilización. La dispensación se hará mediante impreso individualizado por paciente.

## 8.- Bibliografía

1. Ficha técnica de Mimpara®. Amgen
2. Block G, Martin K, de Francisco A et al. Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis. *N Engl J Med* 2004 April 8; 350 (15):1516-1525.
3. Lindberg J, Culleton B, Wong G et al. 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: 800-807.
4. Moe S, Cherton G, Coburn J et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney International* 2005, Vol 67: 760-771
5. Informe EMEA (EPAR).
6. Ureña P and Frazao J. Calcimimetic agents: Review and perspectives. *Kidney International* 2003, Vol 63 (Suppl 85): S91-S96
7. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S et al. The Calcimimetic AMG 073 as a Potential Treatment for Secondary Hyperparathyroidism of End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:575-583
8. Goodman W, Hladik G, Turner S et al. The Calcimimetic AMG 073 lowers Plasma Parathyroid Hormone Levels in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13:1017-1024
9. Lien Y, Silva A and Whittman D. Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20: 1232-1237