

¿Es el etelcalcetide un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes en hemodiálisis?

Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, Akiba T, Fujii A, Kuramoto T, et al; ONO-5163 Study Group. A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1723-30.

Análisis crítico: **Raquel Ojeda, Marta Arias-Guillén***

Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

NefroPlus 2018;10(1):39-42

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de estudio y seguimiento

- Ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con 2 grupos paralelos: un grupo control, que recibió placebo, y otro grupo, que recibió etelcalcetide a dosis variables, durante un período de 12 semanas.

■ Asignación

- La aleatorización se realizó según niveles de hormona paratiroidea (PTH) intacta (iPTH) (niveles < 500 pg/ml, entre 500-700 pg/ml y > 700 pg/ml) y de calcio (8,4-10 mg/dl y > 10 mg/dl), y si tomaban o no cinacalcet previamente a la inclusión en el estudio.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- El estudio se desarrolló exclusivamente en Japón, con pacientes que se dializaban en 34 centros diferentes.

■ Pacientes

Se incluyeron un total de 155 pacientes en el estudio. Los criterios de inclusión y de exclusión fueron:

■ Criterios de inclusión

- Pacientes adultos (> 20 años) en programa de hemodiálisis (HD) 3 veces por semana durante un tiempo mínimo de 90 días. El principal criterio de inclusión era tener cifras de iPTH \geq 300 pg/ml determinadas 14 días antes de la primera dosis, con un calcio corregido por albúmina (cCa) \geq 8,4 mg/dl y un calcio en el baño de diálisis \geq 2,25 mEq/l.

■ Criterios de exclusión

Hiperparatiroidismo primario, antecedente de paratiroidectomía en los 90 días previos al inicio del *screening*, angina de pecho sintomática o insuficiencia cardíaca congestiva, y diabetes o hipertensión arterial mal controladas.

■ Intervención

Los pacientes recibieron etelcalcetide 3 veces por semana a una dosis inicial de 5 mg/día. Las dosis fueron

ajustadas entre 2,5 y 15 mg según los resultados analíticos realizados cada 4 semanas, hasta la semana 12 (final del estudio). Las dosis se ajustaban si los niveles de PTH eran > 240 pg/ml, el cCa era \geq 8,4 mg/dl y no había eventos adversos (EA). El fármaco se dejaba de administrar si se objetivaban cifras de cCa < 7,5 mg/dl prediálisis en los controles realizados o había síntomas de hipocalcemia.

■ Variables de resultados

Variable principal

- *De eficacia*: el objetivo primario del estudio fue la proporción de pacientes con iPTH con niveles de entre 60 y 240 pg/ml el día 85 de estudio; este parámetro también se utiliza en el estudio para valorar la superioridad de etelcalcetide frente a placebo.

Variables secundarias

- *De eficacia*: como objetivo secundario de eficacia, se tiene en cuenta el cambio porcentual de las cifras de iPTH respecto a las cifras basales, en cada punto del estudio. También se determinaron las cifras del inhibidor del factor de crecimiento fibroblástico (FGF)-23, de la fosfatasa alcalina ósea (FAO) y de la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRACP-5b), para valorar la eficacia del fármaco.
- *De seguridad*: los perfiles de seguridad y tolerabilidad de etelcalcetide se evaluaron en función de los EA, los signos vitales, las determinaciones de laboratorio, los electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones y mediante la determinación de anticuerpos anti-etelcalcetide.

■ Tamaño muestral



Se estimó que un 10 % de los pacientes en el grupo placebo y hasta un 35% en el de etelcalcetide podrían alcanzar el objetivo primario de niveles de iPTH entre 60-240 pg/ml en el día 85, y por ello se estimó que sería necesario incluir a 67 pacientes por grupo para poder alcanzar un 94% de potencia y poder detectar diferencias estadísticamente significativas. Teniendo en cuenta que en este tipo de estudios se estima que se

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

puede tener una pérdida de aproximadamente un 10% de los paciente analizados inicialmente, el número final necesario que calculan es de 75 pacientes por grupo. Finalmente incluyeron 155 pacientes, que fueron aleatorizados al grupo de placebo (n = 77) o al de etelcalcetide (n = 78).

■ Análisis estadístico

El objetivo primario se evaluó mediante un test de Mantel-Haenszel estratificado según los niveles séricos de iPTH, cCa y cinacalcet pretratamiento (análisis primario). Los pacientes que recibieron como mínimo una dosis de fármaco se incluyeron en el análisis de eficacia. El porcentaje de pacientes que consiguieron el objetivo secundario de alcanzar un descenso de las cifras séricas de iPTH > 30% respecto a su basal en el día 85 se analizó con el mismo test de Mantel-Haenszel. Respecto a los datos de eficacia, se analizaron como variables continuas, con test descriptivos.

Para determinar la media de cambios porcentuales en la iPTH sérica, cCa y fosfato sérico (P), se utilizó el análisis de medidas repetidas del método de covarianza (ANCOVA).

■ Ética y registro

El protocolo fue aprobado por el comité de ensayos clínicos de cada centro participante, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes. El estudio se llevó a cabo conforme a las guías *Internal Council for Harmonisation-Good Clinical Practice Guidelines* y a la Declaración de Helsinki. El estudio se registró como JapicCTI-142664.

■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio fue financiado por Ono Pharmaceutical Co., Ltd. Todos los autores reconocen haber recibido honorarios económicos de algún tipo de Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se trata de 2 grupos homogéneos, con características basales similares, con un número total de 78 pacientes en el grupo que recibió el fármaco y de 77 en el grupo que recibió placebo. Tanto los datos demográficos (edad, distribución por sexos, peso e índice de masa corporal), como los datos relacionados con tratamientos previos recibidos por los pacientes para el adecuado control del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) (vitamina D y/o quelantes de P), así como los parámetros bioquímicos relacionados con esta patología (niveles séricos de cCa, P, iPTH, FAO, FGF-23 y TRACP-5b), fueron similares en ambos grupos.

Valores de laboratorio

Basalmente, todos los pacientes presentaban cifras elevadas de iPTH, > 300 pg/ml, con cifras medias de $536,2 \pm 245,7$ en el grupo de etelcalcetide y de $568,1 \pm 354,1$ pg/ml en el grupo control. Las cifras de calcio eran de $9,58 \pm 0,65$ frente a $9,48 \pm 0,76$ mg/dl en el grupo de etelcalcetide frente al grupo control; las de fósforo, de $5,94 \pm 1,44$ frente a $6,33 \pm 1,41$ mg/dl.

Respecto a las cifras de FGF-23, FAO y TRCP-5b, los valores eran similares en ambos grupos, siendo los niveles de FGF-23 de $22.769,7 \pm 39.726,9$ pg/ml en el grupo de etelcalcetide y de $23.928,5 \pm 38.857,2$ en el grupo control. Los niveles de FAO eran de $19,35 \pm 8,96$ frente a $19,56 \pm 10,62$ µg/l en el grupo de tratamiento frente al de placebo y los de TRCAP-5b, de $854,5 \pm 351,5$ frente a $873,3 \pm 344,5$ mU/dl.

Variable principal

Tras 12 semanas de tratamiento, un 59% de los pacientes del grupo con etelcalcetide alcanzó el objetivo primario de obtener cifras de iPTH entre 60-240 pg/ml en el día 85, y este objetivo solo se alcanzó en el 1,3% del grupo placebo; las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas.

Variables secundarias

Tras las 12 semanas del estudio, un 76,9% de los pacientes del grupo de etelcalcetide alcanzó el objetivo secundario determinado por presentar un descenso > 30% sobre sus cifras basales de iPTH; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Respecto a otros parámetros bioquímicos, los niveles séricos de FAO aumentaron al inicio del tratamiento en el grupo tratado, pero, a lo largo del estudio, los niveles volvieron a los basales. Respecto a TRACP-5b, un marcador de resorción ósea, los niveles descendieron en el grupo tratado, igual que lo hizo el FGF-23, sin que los niveles de ambos parámetros se vieran modificados en el grupo control.

Efectos adversos

En el grupo de etelcalcetide, en el 65,4% de los pacientes (51/78), se registró, como mínimo, un EA y en el grupo control, en el 72,7% de los pacientes (56/77). Los efectos atribuibles al fármaco se describen en un 19,2% (15/78) de los pacientes del grupo de

tratamiento y en un 3,9% (3/77) de los del grupo control. En un 2,6% de los pacientes que recibieron el fármaco, se tuvo que interrumpir el tratamiento. No se describieron EA graves relacionados con la administración de etelcalcetide durante el estudio.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Etelcalcetide es un fármaco efectivo en la reducción de las cifras de iPTH, seguro y bien tolerado en pacientes japoneses en HD con HPTS. Su administración intravenosa (i.v.) permite un correcto control de esta enfermedad, con una disminución del número de pastillas que deben tomar los pacientes, suponiendo una nueva alternativa para el tratamiento del HPTS.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El correcto control del HPTS en pacientes con enfermedad renal crónica es uno de los principales retos de los nefrólogos en la práctica clínica diaria, y este objetivo es más difícil de conseguir a medida que avanza la enfermedad renal. Se ha relacionado un mal control del HPTS con un aumento de la morbimortalidad de causa cardiovascular en pacientes con enfermedad renal; esta relación es mayor en estadios finales, sobre todo en pacientes en HD.

Clásicamente, esta patología se ha tratado con vitamina D o sus análogos, que se pueden administrar a los pacientes tanto por vía oral como por vía i.v. Pero el uso de estos fármacos conlleva un aumento de los niveles de Ca y P plasmáticos y, por tanto, un mayor balance de Ca y fósforo en el paciente, lo que impide que se puedan utilizar de forma generalizada, y no se pueden administrar en los pacientes con un mal control del producto calcio-fósforo, lo que dificulta conseguir un correcto control del HPTS.

La aparición de los calcimiméticos, fármacos que actúan como moduladores alostéricos del receptor de calcio en la glándula paratiroidea, ha ayudado a mejorar significativamente el control del HPTS en los pacientes en HD. El principal problema que presenta este fármaco es la elevada tasa de EA que aparece, y que, a pesar de no ser graves, sí se presentan en una elevada proporción de pacientes, sobre todo los relacionados con la aparición de molestias gastrointestinales. Estos EA hacen que los pacientes cumplieren mal el tratamiento y tengan una mala adherencia.

Etelcalcetide es un calcimimético que tiene la ventaja de que se puede administrar por vía i.v., por lo que se puede administrar en HD; de esta forma nos aseguramos de que el paciente recibe el tratamiento.

En este trabajo se confirma que es un fármaco que ayuda a controlar el HPTS, con un buen perfil de seguridad y eficacia, que viene expresado por determinar un descenso significativo de las cifras de iPTH y también de cCa y P, lo que mejora el balance de Ca y P.

Por otra parte, el estudio demuestra un descenso significativo de los niveles de FGF-23. Los niveles elevados de FGF-23 se han asociado con un aumento de la insuficiencia cardíaca y de mortalidad; por tanto, el hecho de que descienda cuando se da tratamiento con etelcalcetide es positivo, lo que se desconoce es el mecanismo por el que lo hace. Este descenso se ha relacionado, indirectamente, con el descenso que produce de las cifras de calcio, fósforo y PTH, pero, hasta el momento, el mecanismo se desconoce.

Otro dato interesante aportado por este trabajo es el descenso de TRACP-5b en los pacientes tratados con etelcalcetide; este es un marcador de resorción ósea, por lo que su descenso podría indicar un descenso del *turnover* óseo en este grupo de pacientes, aunque se requieren más datos para poder confirmar este hecho.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Etelcalcetide es un calcimimético que se puede administrar por vía i.v.; su perfil de seguridad y eficacia son buenos, convirtiéndolo en una buena alternativa para controlar el HPTS. Su posología permite administrarlo en HD, asegurándonos que el paciente lo recibe. Los resultados de este estudio, junto con los de Block et al¹, permiten recomendarlo como una alternativa eficaz y segura para el tratamiento del HPTS de pacientes en HD.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Etelcalcetide

Subtema: Alteraciones del metabolismo óseo mineral

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Hiperparatiroidismo secundario. Hemodiálisis. Calcimimético de nueva generación

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, Drueke TB, Ketteler M, Kewalramani R, et al. Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2017;317:146-55.