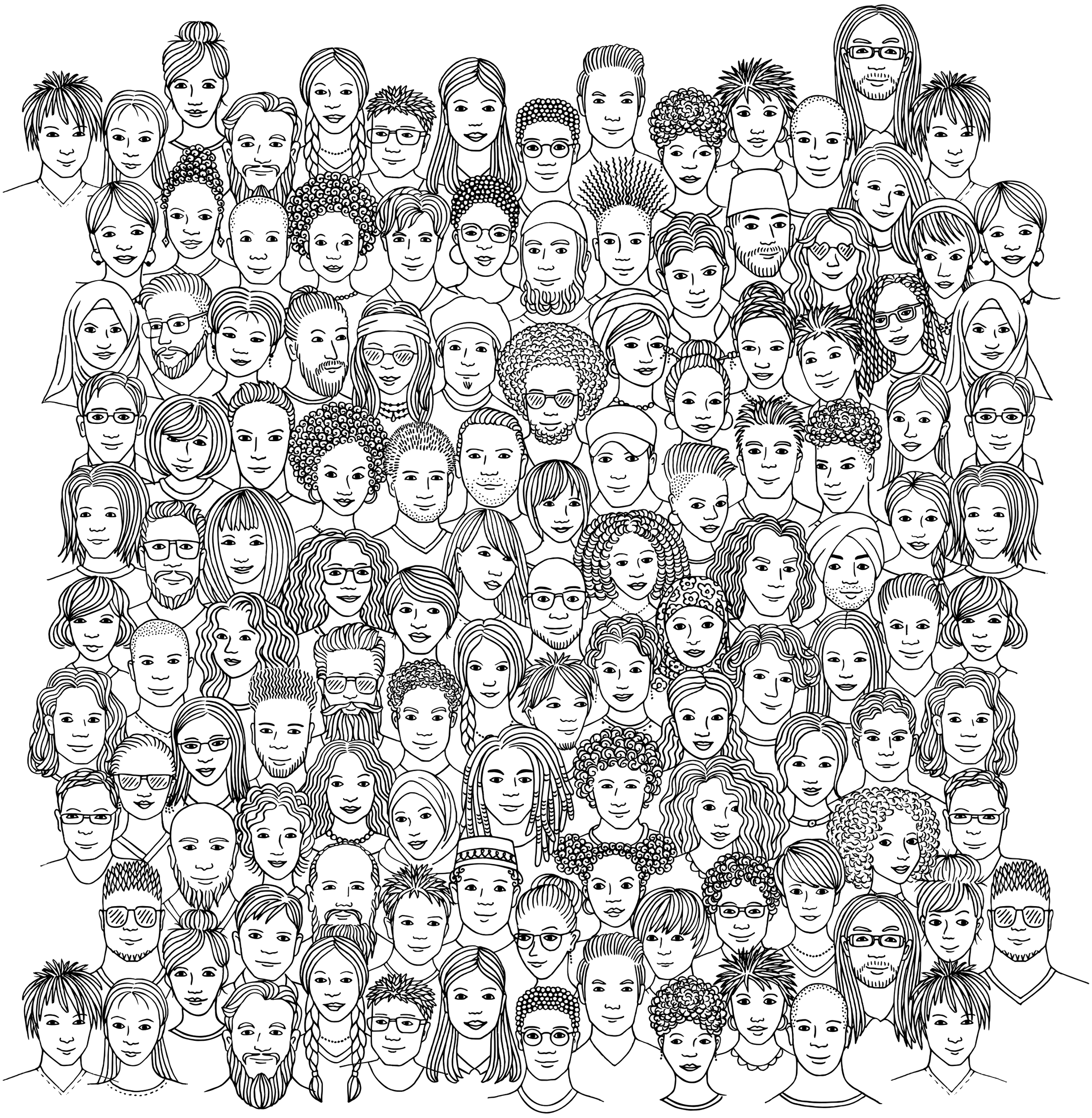
nº 317 • dezembro | 2021



RELATÓRIO PARA SOCIEDADE

informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias no SUS

PARICALCITOL PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO À DOENÇA RENAL CRÔNICA ESTÁGIO 5D

Conitec

2021 Ministério da Saúde.
É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS
Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS
Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: http://conitec.gov.br/
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório
COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração do texto
Adriana Prates Sacramento
Andrija Oliveira Almeida
Clarice Moreira Portugal
Luiza Nogueira Losco

Revisão técnica
Andrea Brígida de Souza
Bruna Cabral de Pina Viana
Getulio Cassemiro de Souza Júnior
José Octávio Beutel
Mariana Dartora
Marina Ongaratto Fauth
Patrícia Mandetta Gandara
Tatiane Araújo Costa

Layout e diagramação
Leo Galvão

Supervisão
Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS

Este documento é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

As recomendações da Comissão são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação, exclusão ou alteração da tecnologia analisada.

A recomendação final é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE/MS, que decide sobre quais tecnologias em saúde serão disponibilizadas no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:
conitec.gov.br

PARICALCITOL PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO À DOENÇA RENAL CRÔNICA ESTÁGIO 5D

O que é o hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica?

A Doença Renal Crônica (DRC) é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo, que pode acarretar em condições de saúde mais graves do que a própria perda do funcionamento dos rins. Dentre elas, destacam-se os Distúrbios do Metabolismo Ósseo e Mineral (DMO), frequentes já nos estágios iniciais da DRC, e que levam à doença óssea e cardiovascular. O Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica (DMO-DRC) pode levar a fraturas, dor, deformidades ósseas e diminuição da velocidade de crescimento em crianças. O DMO-DRC também está associado ao acúmulo de cálcio na parede dos vasos sanguíneos, crescimento e aumento do ventrículo esquerdo, o que aumenta o risco de diminuição ou bloqueio da circulação sanguínea nas artérias do coração, insuficiência cardíaca e até morte por causa cardiovascular.

Nesse sentido, o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma manifestação bastante comum do DMO-DRC e consiste no aumento das glândulas paratireoides, que são responsáveis pela produção do paratormônio (PTH), o que gera a elevação dos níveis desse hormônio no sangue. O

PTH tem um papel importante na manutenção dos níveis de cálcio no sangue. Quando esses níveis estão reduzidos (hipocalcemia), o PTH faz com que o cálcio seja reabsorvido pelos rins e liberado pelos ossos. Além disso, os rins passam a eliminar mais o fósforo, o que reduz sua quantidade na corrente sanguínea.

No paciente com DRC, a redução da vitamina D ativa disponível e a hipocalcemia levam ao aumento da secreção de PTH pelas paratireoides. A estimulação prolongada das paratireoides pode levar à multiplicação de suas células, gerando um aumento difuso e progressivo dessas glândulas. Com a DRC, os níveis de cálcio e fósforo e de seus hormônios reguladores – PTH e calcitriol – são alterados por múltiplos fatores e o HPTS pode surgir como uma espécie de resposta adaptativa às alterações da manutenção do equilíbrio nas quantidades de fósforo e cálcio no organismo devido à perda da atividade dos rins. Vale dizer que é frequente o surgimento precoce do HPTS e seu agravamento com a progressão da DRC (estágio 5D) e, muitas vezes, não se resolve nem mesmo com o transplante renal bem-sucedido.

Segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2020, estima-se que 144.779 pacientes em tratamento em diálise – para a remoção de substâncias tóxicas que ficam retidas no organismo quando os rins param de funcionar – no Brasil. Destes, aproximadamente

18% apresentavam níveis de PTH acima de 600 pg/mL em 2019, enquanto em 2014 eram em torno de 26%. Esses números sugerem que a incorporação do paricalcitol e cinacalcete, e implementação dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas por parte do Ministério da Saúde (MS) em 2017 tiveram impacto positivo no tratamento dos pacientes renais crônicos.

Como os pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica são tratados no SUS?

As seguintes classes de medicamentos voltadas para redução de PTH no tratamento de pacientes com HPTS têm autorização para serem comercializados no Brasil: ativadores não seletivos do receptor da vitamina D (calcitriol e alfacalcidol), ativadores seletivos dos receptores de vitamina D (paricalcitol) e calcimiméticos (cinacalcete).

Em 2017, o Ministério da Saúde (MS) publicou os PCDT do Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica (DMO-DRC). Segundo o documento, o nível de PTH considerado adequado para pacientes com DRC estágio 5D está situado entre 150 e 300 pg/ml ou duas a nove vezes o valor limite do método de dosagem. Acima desses níveis, o paciente deve, inicialmente, ser tratado para corrigir a diminuição do cálcio e/ou aumento da concentração do fosfato (hiperfosfatemia) no sangue. Caso os níveis de PTH não

atinjam os valores de referência depois do tratamento, o SUS disponibiliza calcitriol oral, paricalcitol e o cinacalcete. Em relação ao paricalcitol, ele é oferecido aos pacientes com PTH igual ou superior a 500 pg/ml que apresentarem hipercalcemia e ou hiperfosfatemia com uso de calcitriol em, pelo menos, duas tentativas de tratamento apesar da dieta, diálise adequada e uso apropriado de quelantes de fósforo; ou para pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH persistentemente superior a 500 pg/mL sem resposta a 3 meses de tratamento com calcitriol.

O cinacalcete, aos pacientes com níveis de PTH acima de 800 pg/ml e com níveis de cálcio no sangue acima de 8,4 mg/dL, ou naqueles com PTH entre 600 e 800 pg/mL associado a fósforo sanguíneo persistentemente elevado apesar da dieta, diálise adequada e uso apropriado de quelantes de fósforo em, pelo menos, três medidas consecutivas mensais e com nível de cálcio mo sangue acima de 8,4 mg/dL (ou do valor mínimo de referência do método); ou a cálcio sanguíneo persistentemente elevado apesar do uso apropiado de quelantes de fósforo e concentração de cálcio do dialisato de 2,5 meq/L ou 3,0 mEq/L ou na ausência de resposta ao tratamento com calcitriol ou paricalcitol mesmo que os níveis de cálcio e fósforo se apresentem dentro dos limites da normalidade ou que apresentem hiperfosfatemia ou hipercalcemia com essas terapias apesar do ajuste da dose em, pelo menos, duas ou três medidas consecutivas mensais.

Dessa forma, o objetivo deste documento é analisar novas evidências científicas existentes sobre o paricalcitol, visando à ampliação de seu uso para o tratamento do HPTS associado à DRC no estágio 5D.

Medicamento analisado: paricalcitol

O paricalcitol é uma substância semelhante à vitamina D e demonstra reduzir os níveis do PTH por meio da inibição da formação e secreção deste hormônio.

De acordo com as evidências científicas analisadas, o paricalcitol mostrou um melhor desempenho quando comparado a outros tratamentos para diminuição da mortalidade por todas as causas e diminuição dos níveis sanguíneos de PTH. Em relação a efeitos indesejáveis do tratamento, como aumento dos níveis de cálcio e fosfato no sangue, não foram observadas diferenças significativas. Com respeito à qualidade da evidência, ela foi avaliada como moderada para mortalidade por todas as causas; muito baixa para níveis sanguíneos de fósforo e baixa para os demais desfechos avaliados: níveis de cálcio e de PTH no sangue, redução dos níveis de PTH igual ou superior a 50% e eventos adversos gerais.

Quando se comparou o paricalcitol e calcitriol oral na perspectiva do SUS em termos econômicos, verificou-se que o uso de paricalcitol resultaria em um aumento dos gastos no valor de R$ 1.475,00 ao ano. Estimou-se um

custo adicional aproximado de R$ 70.892,00 por morte evitada para o paricalcitol, variando de R$ 56.842,00 a R$ 86.652,00.

Em relação ao impacto financeiro para os cofres públicos de eventual ampliação do uso do paricalcitol no SUS, estimou-se um aumento dos gastos que varia entre 1.207.813,42 e R$ 10.807.263,65 no primeiro ano. Já ao final de cinco anos de ampliação de uso, calculou-se um impacto orçamentário que variou entre R$ 59.717.279,99 e R$ 101.637.532,13 a depender do cenário considerado.

Perspectiva do paciente

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 14/09/2021 a 20/09/2021. Três pessoas se inscreveram e os relatores titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

O paciente inicia sua fala declarando não possuir vínculo com a indústria. Relata que é paciente renal crônico há cerca de quinze anos, tendo descoberto sua condição de saúde no mês de junho de 2006. Imediatamente após o diagnóstico, começa a ser submetido a sessões de hemodiálise – que realizou durante um ano e meio até ter o seu primeiro transplante renal – e aos primeiros tratamentos para PTH e controle dos níveis de fósforo no sangue. Co-

meçou fazendo uso do calcitriol e Renagel® e realiza um primeiro transplante que se mantém exitoso durante aproximadamente nove anos.

Em janeiro de 2016, contudo, o paciente precisou voltar a fazer o tratamento com hemodiálise. Naquele momento, ele recomeça o tratamento com uma recomendação da equipe médica para verificar a questão do PTH (cujos valores, segundo ele, chegavam em torno de 1500 pg/mL). Começa a usar calcitriol, que acaba não sendo eficaz. Isso faz com que ele passe a utilizar calcitriol injetável, o qual também não apresenta bons resultados. Diante disso, a médica que lhe atendia recomenda que se comece a utilizar o cinacalcete. Caso ele também não apresentasse um bom desempenho, seria necessário fazer uma cirurgia. Ele passa, então, a fazer uso do cinacalcete com um comprimido, quantidade que foi aumentando gradativamente até chegar a três comprimidos. A partir daí, os valores de PTH começam a diminuir. No entanto, o paciente teve ciclos em que o uso foi suspenso e em outros momentos retomado, isto é, quando o aumento desses níveis demonstrava tal necessidade.

Como efeitos adversos, ressalta que sentia um pouco de enjoo. Afora isso, lembra que os níveis de fósforo e cálcio na corrente sanguínea eram monitorados regularmente. Relata também que o acompanhamento do fósforo, no caso de pacientes renais crônicos, é interessante, pois quando

esses níveis diminuem, o paciente – que geralmente está sob uma dieta bastante rígida – pode consumir mais alimentos de origem animal. Isso, de certa forma, dá prazer ao paciente, repercutindo positivamente na sua qualidade de vida. O paciente se manteve em hemodiálise até agosto de 2018, quando passou por um novo transplante renal. Atualmente, segue acompanhado no que diz respeito ao PTH. Inclusive, uma das aferições realizadas logo após o segundo transplante indicou que o PTH estava em torno de 90 pg/mL e, desde então, não tem utilizado nenhum medicamento para o controle de PTH.

O Plenário encaminhou o tema com parecer favorável para consulta pública.

O vídeo da reunião pode ser acessado aqui.

Recomendação inicial

A Conitec recomendou inicialmente a ampliação de uso do paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de PTH acima de 300 pg/ml e com normo ou hipocalcemia. Esse tema foi discutido durante a 104ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 8 e 9 de dezembro de 2021. Na ocasião, o Plenário considerou que o paricalcitol possui eficácia superior e segurança semelhante ao calcitriol, diminuindo a mortalidade geral dos pacientes em diálise.

O assunto está disponível na Consulta Pública nº 111, durante 20 dias, no período de 27/12/2021 a 17/01/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Para participar com experiências ou opiniões e com contribuições técnico-científicas, clique aqui.

Veja aqui o relatório técnico completo de recomendação da Conitec.