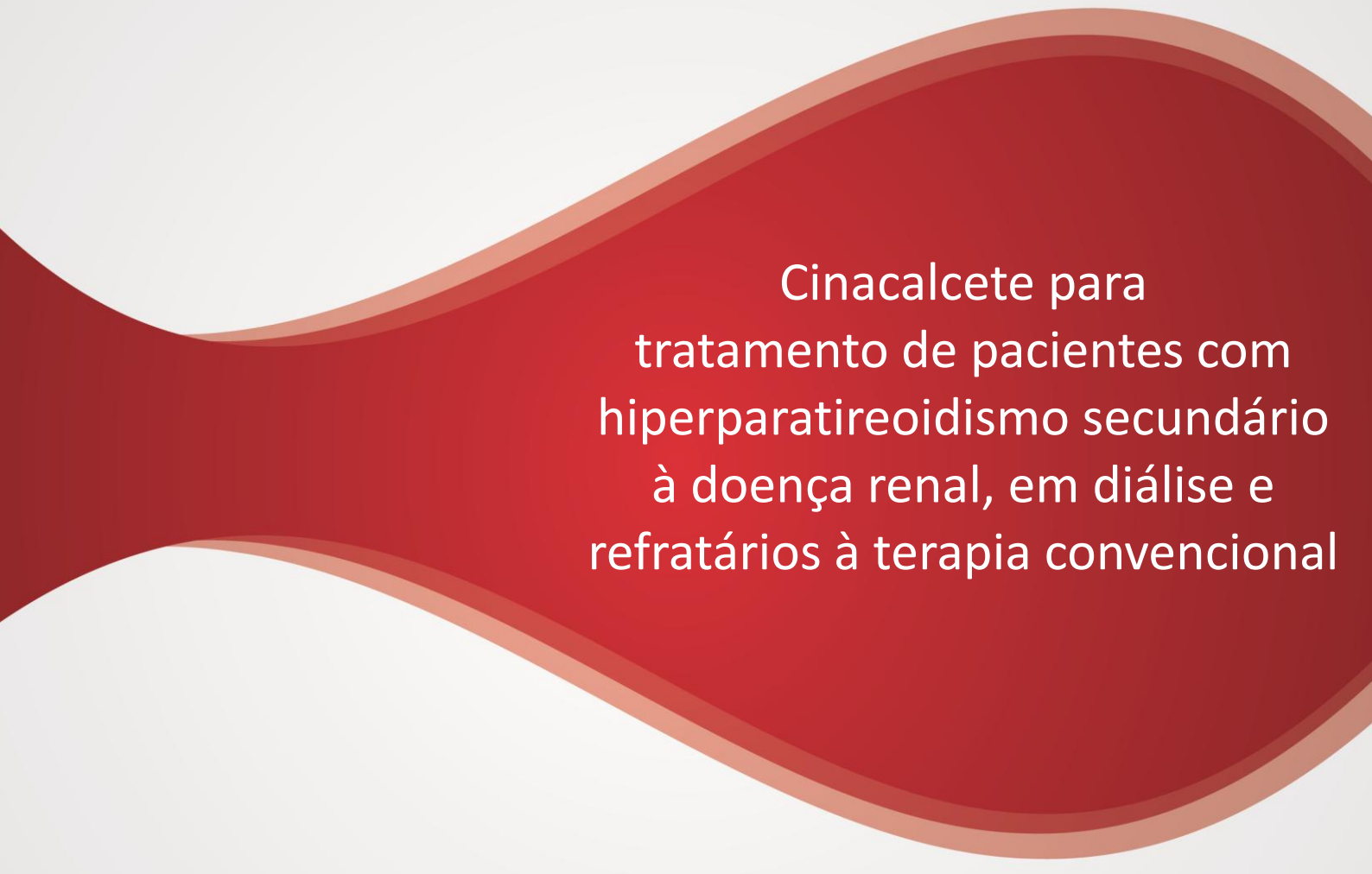


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Cinacalcete para
tratamento de pacientes com
hiperparatireoidismo secundário
à doença renal, em diálise e
refratários à terapia convencional

Outubro de 2013

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 73

2013 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 da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 949

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGTIS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em

consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO	6
2. A DOENÇA.....	9
3. A TECNOLOGIA.....	15
4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	16
5. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	27
6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	33
7. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	35
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
9. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	38
10. CONSULTA PÚBLICA.....	39
11. DECISÃO	50
12. DELIBERAÇÃO FINAL	51
13. REFERÊNCIAS	52
14. ANEXO	57

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cinacalcete (Mimpara®)

Indicação: Hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal estágio final, submetidos à diálise e refratários ao tratamento convencional.

Demandante: Laboratório Químico Bergamo Ltda.

Contexto: O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença crônica renal é caracterizado por elevados níveis séricos do paratormônio (PTH), hiperplasia das glândulas paratireóides e uma doença óssea de alto remanejamento. O nível de PTH considerados adequado está situado entre 150 a 300 pg/ml ou duas a nove vezes o valor limite do método de dosagem. Segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2011, aproximadamente 30,6% dos pacientes em tratamento por diálise no Brasil apresentavam valores acima de 300 pg/ml (população com HPTS), representando cerca de 28.000 pacientes. Com base nas diretrizes internacionais, o tratamento de HPTS e doença óssea relacionada está centrado no controle dos níveis de fósforo, cálcio e PTH. Para a redução dos níveis do PTH, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: ativadores não seletivos do VDR (calcitriol e alfacalcidol), ativadores seletivos de VDR (paricalcitol) e calcimiméticos (cinacalcete). Dos medicamentos supracitados, o SUS disponibiliza calcitriol oral e intravenoso e alfacalcidol oral.

Pergunta: O uso do cinacalcete é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com Hiperparatireoidismo secundário à DRC, refratários à terapia convencional, quando comparado ao tratamento padrão disponível no SUS?

Evidências científicas: Foram analisados quatro estudos para avaliar o uso do cinacalcete para indicação proposta, dois apresentados pelo demandante (uma metanálise e um estudo observacional) e dois incluídos pela Secretaria Executiva da Conitec (uma metanálise e um estudo clínico). As duas metanálises apontaram que os pacientes tratados com cinacalcete apresentaram melhora estatisticamente significativa em relação aos parâmetros bioquímicos (PTH, Ca, CaxP) em comparação ao grupo controle. Uma das metanálises avaliou desfechos clínicos e não observou diferença estatisticamente significativa para mortalidade por todas as causas. Um estudo observacional avaliou sobrevida em pacientes com HPTS que usaram cinacalcete, concluindo que, tanto no modelo ajustado, quanto no não ajustado, a taxa de mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares foi estatisticamente menor no grupo tratado com cinacalcete. Por fim, o estudo clínico EVOLVE avaliou o risco de morte ou

de eventos cardiovasculares em pacientes com HPTS moderada a severa e em diálise. Na análise por intenção de tratar, o estudo mostrou uma redução sem significância estatística de 7% do risco de desfecho composto primário no grupo tratamento (morte por todas causas ou o primeiro evento cardiovascular não fatal). Para os parâmetros bioquímicos houve diferença mais expressiva entre os grupos em relação à mediana dos níveis de PTH e cálcio e não para os níveis de fósforo. O uso de cinacalcete reduziu em mais da metade da taxa da PTX. O grupo cinacalcete apresentou mais efeitos adversos, de um modo geral, especialmente eventos neoplásicos, hipocalcemia, náusea, vômito, desordens do sistema nervoso. O estudo não comprovou o benefício esperado pelo medicamento cinacalcete na prevenção de morte e eventos cardiovasculares recorrentes ou não.

Avaliação econômica: Foram observadas falhas metodológicas ou de apresentação dos dados no estudo econômico, o que comprometeu sua qualidade. Como resultado, o estudo gerou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 34.063 por ano de vida salvo. Os efeitos adversos não foram considerados no estudo, e a população elegível ao tratamento não foi claramente definida.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Em relação ao impacto orçamentário, foi estimado um impacto de R\$ 9,65 milhões no primeiro ano após a incorporação e de R\$ 40,93 milhões em cinco anos, considerando-se um cenário hipotético em que todos os pacientes elegíveis seriam tratados com cinacalcete.

Realidade: A agência de avaliação de tecnologias do Reino Unido - NICE recomenda para o tratamento de hiperparatireoidismo secundário refratário em pacientes em estágio final de doença renal crônica (PTH > 800 pg/ml e pacientes nos quais a paratireoidectomia é contraindicada, onde os riscos da cirurgia são considerados maiores do que os benefícios). A agência do Canadá não recomenda o uso do cinacalcete para o tratamento de hiperparatireoidismo secundário em pacientes em doença renal crônica. A agência da Escócia *Scottish Medicines Consortium* recomenda para pacientes os quais a paratireoidectomia não é clinicamente apropriada ou é contraindicada.

Discussão: A incorporação do cinacalcete ao SUS foi solicitada para uso em pacientes com HPTS e doença renal em estágio final, submetidos à diálise, refratários à terapia convencional. Os critérios para definir refratariedade não foram estabelecidos, e, desta forma, não há clareza se a população elegível utilizada no estudo de custo-efetividade e no impacto orçamentário refletem a população alvo de acordo com a solicitação de incorporação.

Decisão: Pelo exposto, a Conitec recomendou a não incorporação ao SUS do medicamento cinacalcete para Hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal estágio final, submetidos à diálise, refratários ao tratamento convencional. Considerou-se que a

população-alvo para indicação proposta não está bem delimitada, o que compromete seu alinhamento no estudo econômico e no impacto orçamentário apresentados. Após discussão sobre as contribuições da consulta pública, um total de 603, o plenário da Conitec manteve a recomendação de não incorporar ao SUS o medicamento cinacalcete conforme solicitação do demandante. Quando da revisão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do MS ligados ao HPTS, o cinacalcete será novamente avaliado quanto ao seu potencial benefício clínico a um grupo específico e bem delimitado de pacientes com HPTS.

2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença crônica renal (DRC) é caracterizado por elevados níveis séricos de paratormônio (PTH), hiperplasia das glândulas paratireoides e uma doença óssea de alto remanejamento (Sampaio, Lugon *et al.*, 2008). O nível de PTH considerado adequado está situado entre 150 e 300 pg/ml ou duas a nove vezes o valor limite do método de dosagem. Acima de 600 pg/ml o HPTS é considerado severo (Gueiros, Hernandez *et al.*, 2011).

O HPTS representa uma resposta adaptativa à doença renal crônica (DRC), na qual os pacientes apresentam redução da disponibilização da vitamina D ativa (calcitriol) por vários fatores, sendo o principal deles a redução ou ausência da sua hidroxilação (ativação final) pelos rins (Brancaccio, Bommer *et al.*, 2007; Nigwekar, Bhan *et al.*, 2012).

Fisiopatologia da HPTS

Em função de suas ações fisiológicas, vitamina D, cálcio, fósforo e PTH estão fortemente interligados para manter o equilíbrio do metabolismo mineral ósseo (Quadro 1). As ações da vitamina D são mediadas pelo receptor de vitamina D (VDR) e, no trato gastrointestinal, ela promove aumento da absorção de cálcio e fósforo. Na paratireoide, suprime a liberação do PTH. Em DRC nos estágios mais avançados, há perda progressiva dos receptores VDR na paratireoide, levando à resistência à vitamina D (Nigwekar, Bhan *et al.*, 2012).

O cálcio atua via receptor (CaR), o qual, na paratireoide, é o principal regulador da secreção do PTH. Quando o cálcio sérico está aumentado, o CaR é ativado e promove a inibição da liberação do PTH na circulação. Conforme a HPTS progride e a hiperplasia da paratireoide torna-se mais avançada, a expressão do CaR é reduzida (Sampaio, Lugon *et al.*, 2008).

O fósforo inibe a ativação e disponibilização da vitamina D ativa e, conseqüentemente, ocorre redução do cálcio sérico, aumento da secreção do PTH e resistência óssea ao PTH. A resistência óssea ao PTH demanda maiores níveis de PTH para manter a calcemia e a remodelação óssea normais (Sampaio, Lugon *et al.*, 2008).

O PTH exerce função crítica na regulação da concentração de cálcio no sangue. Quando há redução dos níveis de cálcio, o PTH promove sua reabsorção renal e sua liberação a partir do osso. Além disso, aumenta a excreção renal de fósforo, diminuindo seu nível sérico. Assim, o PTH atua, juntamente com outros reguladores de cálcio e fósforo, como a vitamina D3 e FGF-23 (fator de crescimento de fibroblasto-23), na homeostase de minerais (Maeda, Okazaki *et al.*, 2013).

No paciente com DRC, a redução da vitamina D ativa disponível e a hipocalcemia levam ao aumento da secreção de PTH pelas paratireoides. Em consequência disso, pode ocorrer proliferação das células nas glândulas paratireoides levando a uma hiperplasia difusa, progressiva e policlonal das glândulas. Conforme a DRC evolui, a hiperplasia da paratireoide pode apresentar um padrão monoclonal benigno, que evolui para hiperplasia nodular. Nesse caso, as glândulas paratireoides apresentam expressão reduzida dos receptores CaR e VDR e se tornam resistentes ao tratamento clínico, sendo indicado a paratireoidectomia (Sampaio, Lugon *et al.*, 2008).

	Vitamina D	Cálcio	Fósforo	PTH
Vitamina D	-	Aumenta	Aumenta	Diminui
Cálcio	Diminui	-	-	Diminui
Fósforo	Diminui	Diminui	-	Aumenta
PTH	Aumenta	Aumenta	Diminui	-

Quadro 1. Regulação entre vitamina D, cálcio, fósforo e PTH.

HPTS, DRC e distúrbio mineral ósseo

A doença renal crônica (DRC) tem sua evolução definida em estágios, sendo que no estágio 5 (filtração glomerular abaixo de 15 ml/min/1.73 m² ou paciente em diálise), os níveis séricos de PTH estão elevados e o paciente já apresenta HPTS em diferentes níveis de severidade (Quadro 2). Entretanto, as alterações mineral e óssea apresentam uma evolução lenta no paciente com DRC, podendo estar presentes desde estágios iniciais da doença até à fase de diálise (De Francisco, 2004).

ESTÁGIOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA		
Estágio	Descrição	TFG (ml/min/1.73m ²)
1	Dano renal / FG normal ou aumentada	≥90
2	Dano renal / leve redução na FG	60-89
3	Moderada redução na FG	30-59
4	Severa redução na FG	15-29
5	Falência renal	<15 (ou diálise)

Doença crônica renal é definida como dano renal ou FGR<60 ml/min/1.73m² por ≥3 meses.

O **dano renal** é definido como anormalidade patológica ou através de marcadores de dano, incluindo anormalidades nos testes de sangue e urina ou estudos de imagem.

Quadro 2. Estágios da doença renal crônica (K/DOQI, 2003). TGF: taxa de filtração glomerular; FG: filtração glomerular.

Em consequência da progressão da DRC, ocorre uma sucessão de anormalidades no organismo: hiperplasia das glândulas paratireoides, elevação do paratormônio (PTH), resistência óssea ao PTH, anormalidades mineral e óssea, alteração plasmática de cálcio (Ca) e fósforo (P), anormalidades do receptor sensível ao cálcio (CaR) e do receptor da vitamina D (VDR) (Brancaccio, Bommer *et al.*, 2007; Nigwekar, Bhan *et al.*, 2012).

As complicações decorrentes do HPTS/DRC estão ligadas ao risco aumentado de calcificação cardiovascular, mortalidade por causa cardiovascular e mortalidade geral (Neves, Custódio *et al.*, 2008). Além das complicações citadas, as esqueléticas encontram-se bem frequentes, destacando-se o Distúrbio Mineral Ósseo (DMO)ⁱ, que pode se desenvolver desde o início da DRC. As alterações clínicas, bioquímicas, ósseas e as calcificações extraósseas presentes no DMO estão relacionadas ao impacto da morbimortalidade e qualidade de vida dos pacientes (Drueke e Landais, 2006). Os sintomas clínicos mais frequentes são dores ósseas, artralguas, fraturas, deformações esqueléticas com alterações estruturais, ruptura de tendões, entre outros (Ferreira, 2008).

ⁱ O KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) sugere dois termos distintos para doença óssea decorrente da DRC: a Osteodistrofia Renal (ODR) - antes usado para descrever a doença óssea da DRC - e o Distúrbio Mineral e Ósseo da DRC (DMO-DRC). A ODR define as alterações na morfologia óssea associada à DRC e o DMO refere-se a uma síndrome clínica com alterações sistêmicas bioquímicas (relativas ao cálcio, fósforo, PTH, vitamina D) e ósseas (relativas à remodelação, mineralização e volume ósseo), além das calcificações extraósseas presentes na DRC (Moe, Druëke *et al.*, 2006).

Epidemiologia

Segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2011, em torno de 91.314 pacientes estavam em tratamento por diálise no Brasil, sendo que 85% dos pacientes receberam tratamento dialítico custeado com recursos do SUS. As estimativas de prevalência e incidência para 2011 foram de 475 e 149 pacientes em diálise por milhão da população, respectivamente. Em relação à HPTS, em torno de 30,6% apresentavam valores acima de 300 pg/ml, representando cerca de 28.000 pacientes em 2011 (Sesso, Lopes *et al.*, 2012).

2.2. Tratamento recomendado

Estão disponíveis algumas diretrizes internacionais que estabelecem os limites para os principais parâmetros referentes ao tratamento de distúrbios no metabolismo ósseo-mineral decorrentes de HPTS/DRC (Quadro 3). *O K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative / Iniciativa de Qualidade em Resultados da Doença Renal) clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease* (Diretrizes de prática clínica para o metabolismo e a doença óssea na doença renal crônica) foi a primeira diretriz a se tornar uma referência mundial para o tratamento de DRC. Entretanto, por ter sido elaborada em 2003, essa diretriz não traz alguns medicamentos que entraram no mercado em 2004, como o paricalcitol e os calcimiméticos, além de não abordar a calcificação vascular (K/DOQI, 2003). Em 2006 a fundação KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes / Doença renal: Melhoria dos Resultados Globais*), dirigida por um colegiado internacional, propôs novas definições e um sistema de classificação mais integrado das desordens mineral e óssea, além de incluir a calcificação vascular no espectro da DMO. A última versão de sua diretriz trata do diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento da DRC/DMO (*KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder / Diretrizes de prática clínica para diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento do distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica*, 2009). A Espanha também estabeleceu suas próprias recomendações para controlar a desordem mineral e óssea em pacientes com DRC (Torregrosa *et al.*, 2011).

Parâmetro	KDOQI	KDIGO	Guia S.E.N
iPTH (pg/ml)	150 – 300	2-9 vezes o limite superior do método	150 – 300
Ca (mg/ml)	8.4 – 10.2	8.4 – 10.2	8.4 – 9.5
P (mg/dL)	3.5 -5.5	Tendendo ao normal	2.7 - 5
CaxP (mg ² /ml ²)	<55	Não especificado	Não especificado

Quadro 3. Limites para os principais parâmetros referentes ao tratamento de alterações no metabolismo ósseo-mineral decorrentes de HPTS/DRC em estágio 5 (Martin & Gonzáles, 2012; Torregrosa *et al.*, 2011).

Com base nas diretrizes internacionais, o tratamento de HPTS e doença óssea relacionada está centrado no controle dos níveis de fósforo, cálcio e PTH. Entretanto, alguns estudos abordam e relatam a grande dificuldade dos pacientes em atingir os quatro principais parâmetros simultaneamente (Fernández, 2013). Além disso, em 2011, foi publicada uma revisão sistemática que incluiu 47 estudos de coorte para avaliar as evidências para associação entre níveis de fósforo, PTH e cálcio com os riscos de morte, mortalidade cardiovascular e eventos cardiovasculares não fatais em pacientes com DRC. A conclusão é que as evidências para associação entre os desfechos acima e níveis de PTH e cálcio são fracas, enquanto que foi observada maior associação com os níveis de fósforo (Palmer, Hayen *et al.*, 2011) (Resultados principais do referido estudo no anexo I).

No Brasil, em 2010, o MS publicou os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Osteodistrofia Renal e de Hiperfosfatemia na DRC. O primeiro recomenda que os níveis de PTH estejam entre 2 a 9 vezes o limite superior ao do método utilizado para dosagem e, inicialmente, o paciente deve ser tratado para corrigir a hipocalcemia e/ou hiperfosfatemia. Caso os níveis de PTH não sejam corrigidos com as medidas adotadas, os pacientes devem ser tratados com alfacalcidol ou calcitriol. O PCDT de Hiperfosfatemia preconiza que em pacientes com insuficiência renal crônica em estágio 5, o objetivo do tratamento é reduzir os níveis de fósforo para 5.5 mg/ml ou menos. Para isso são recomendados os medicamentos da classe quelantes de fósforo (Brasil, 2010a; Brasil, 2010b).

A Sociedade Brasileira de Nefrologia publicou em 2011 as Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica, o qual contém um capítulo sobre Prevenção e Tratamento do Hiperparatireoidismo Secundário na DRC. De acordo com essa diretriz, pacientes com DRC estágio 5 em diálise devem manter os níveis de PTH entre 2 e 9 vezes o valor superior do método. Quando o PTH está elevado ou com tendência de elevação, devem ser utilizados calcitriol ou análogos de vitamina D e/ou calcimiméticos. A escolha do medicamento dependerá dos níveis de cálcio e fósforo. Caso o

paciente apresente hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia, deve se evitar calcitriol e análogos de vitamina D até a correção de cálcio e fósforo. Se o paciente apresentar hipocalcemia, deve se evitar calcimimético até normalização dos níveis do cálcio. Nos casos em que, mesmo com as medidas terapêuticas os níveis de PTH continuarem acima do limite recomendado, está indicada a paratireoidectomia (Gueiros, Hernandez *et al.*, 2011).

Estudo observacional realizado no Brasil em 2010/2011 estima a prevalência de 10.7% de pacientes em diálise com níveis acima de 1.000 pg/ml, valor para o qual a indicação de PTX é claraⁱⁱ. Considerando em torno de 92.000 pacientes em diálise no ano de 2011, 9.800 pacientes estariam aguardando a cirurgia. Entretanto, por ano no Brasil, estima-se que são realizadas em torno de 350 a 500 PTX (Oliveira, Silva *et al.*, 2011).

Para a redução dos níveis do PTH, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: ativadores não seletivos do VDR (calcitriol e alfacalcidol), ativadores seletivos de VDR (paricalcitol) e calcimiméticos (cinacalcete). Dos medicamentos supracitados, o SUS disponibiliza calcitriol oral e intravenoso e alfacalcidol oral.

ⁱⁱ As Diretrizes Brasileiras de Práticas Clínicas para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica sugerem o ponto de corte de nível de PTH persistente acima de 800 pg/ml associado a outras condições clínicas para indicação de PTX (Oliveira, Silva *et al.*, 2011). Caso fosse considerado esse nível de PTH, a prevalência seria maior que 10.7%.

3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Cinacalcete

O cinacalcete é um agente calcimimético que reduz diretamente os níveis de PTH por aumentar a sensibilidade do receptor ao cálcio extracelular.

Nome comercial: Mimpara®.

Fabricante: Patheon Inc.

Indicação aprovada na ANVISA: Tratamento de HPTS em pacientes com doença renal em estágio final, submetidos à diálise. Mimpara pode ser utilizado como parte de um regime terapêutico que inclua quelantes de fósforo e/ou análogos de vitamina D.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de HPTS em pacientes com doença renal em estágio final, submetidos à diálise, refratários à terapia convencional.

Posologia e Forma de Administração: a dose inicial recomendada para adultos é de 30 mg uma vez ao dia. A dose deve ser ajustada a cada 2 a 4 semanas até a dose máxima de 180 mg, uma vez ao dia.

Eventos Adversos

Reação muito comum (>1/10): náusea e vômito.

Reação comum (>1/100 e <1/10): anorexia, tontura, parestesia, erupção cutânea, mialgia, astenia, hipocalcemia e redução dos níveis de testosterona.

Preço Fábrica aprovado pela CMED (ICMS 18%)

APRESENTAÇÃO	PREÇO
Mimpara 30 mg (caixa com 30 comprimidos)	R\$ 550,95
Mimpara 60 mg (caixa com 30 comprimidos)	R\$ 1.077,50

Valor proposto para incorporação (ICMS 18%)

APRESENTAÇÃO	PREÇO
Mimpara 30 mg (caixa com 30 comprimidos)	R\$ 430,46
Mimpara 60 mg (caixa com 30 comprimidos)	R\$ 841,85

4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do cinacalcete, para hiperparatireoidismo secundário em pacientes em diálise, refratários ao tratamento convencional visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se no quadro 4.

População	Hiperparatireoidismo secundário à DRC / estágio 5 (pacientes em diálise) refratários à terapia convencional
Intervenção (tecnologia)	Cinacalcete
Comparação	Tratamento padrão (derivados de vitamina D e quelantes de fósforo)
Desfechos (Outcomes)	Níveis de PTH, cálcio, fósforo, mortalidade, paratireoidectomia, fraturas, hospitalização

Quadro 4. Pergunta estruturada para elaboração do parecer (PICO)

PERGUNTA: O uso do cinacalcete é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC, refratários à terapia convencional, quando comparado ao tratamento padrão disponível no SUS?

Os estudos incluídos pela busca do demandante foram os seguintes: Lindberg 2003, Quarles 2003, Lindberg 2005, Messa 2008, Fukagawa 2008, Fishbane 2008, El-Shafey 2011 e Raggi 2011 (Lindberg, Moe *et al.*, 2003; Quarles, Sherrard *et al.*, 2003; Lindberg, Culleton *et al.*, 2005; Fishbane, Shapiro *et al.*, 2008; Messa, Macario *et al.*, 2008; El-Shafey, Alshahow *et al.*, 2011; Raggi, Chertow *et al.*, 2011). Além desses, foram selecionados pelo demandante uma revisão sistemática (Li, Shao *et al.*, 2013) e mais os seguintes estudos: Block 2004, Moe 2005, Sterret 2007, Cunningham 2005, Moe 2005a, Sprague 2009 e Block 2010 (Block, Martin *et al.*, 2004; Cunningham, Danese *et al.*, 2005; Moe, Chertow *et al.*, 2005; Moe, Cunningham *et al.*, 2005a; Sterrett, Strom *et al.*, 2007; Sprague, Evenepoel *et al.*, 2009; Block, Zaun *et al.*, 2010).

Parte dos estudos acima foi analisada na metanálise de Li *et al.* (2013) e parte na metanálise de Zhang *et al.* (2012) (estudo incluído pela Secretaria Executiva da Conitec), de modo que, os mesmos não serão avaliados separadamente (Li, Shao *et al.*, 2013; Zhang, Li *et al.*, 2012). Os estudos de Moe *et al.* (2005a) e Sprague *et al.* (2009) foram estudos abertos de

extensão e não apresentaram grupos comparadores, e dessa forma, não foram analisados (Moe, Cunningham *et al.*, 2005a; Sprague, Evenepoel *et al.*, 2009). Cunningham *et al.* (2005) analisou os resultados de 4 estudos randomizados controlados, sendo que esses estudos já estão incluídos nas metanálises supracitadas (Cunningham, Danese *et al.*, 2005).

Assim, dentre os estudos apresentados pelo demandante, foram analisados o estudo Block *et al.* (2010), por ter avaliado o desfecho sobrevida e a revisão sistemática (Block, Zaun *et al.*, 2010; Li, Shao *et al.*, 2013).

I. ***The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis (Li, Shao *et al.*, 2013)***

Trata-se de um metanálise para avaliar a eficácia e segurança do cinacalcete nas desordens do metabolismo mineral e ósseo em pacientes com HPTS em diálise. Foram selecionados estudos nas bases Pubmed, Sciencedirect e Cochrane. Os critérios de inclusão foram: estudos randomizados controlados, pacientes com mais de 18 anos, cálcio ≥ 8.4 mg/dL, PTH ≥ 300 pg/ml e diálise há 3 meses ou mais. Foram aplicados os critérios para avaliação de qualidade Jadad para os estudos incluídosⁱⁱⁱ. Os desfechos foram: proporção de pacientes que atingiu PTH, Ca, P e produto CaxP de acordo com os limites definidos na diretriz KDOQI. Foram incluídos seis estudos, envolvendo 2.548 pacientes. Nos grupos controle e tratamento foi permitido continuar o uso de derivados de vitamina D e quelantes de fósforo conforme quadro 5.

ⁱⁱⁱ Escala de qualidade Jadad: avalia a qualidade dos estudos considerando os seguintes parâmetros: randomização, cegamento, perdas de seguimento.

ESTUDO	Grupo cinacalcete			Grupo controle		
	Uso de Vit. D	Uso de Quel. fósforo	PTH no <i>baseline</i> (pg/ml)	Uso de Vit. D	Uso de Quel. fósforo	PTH no <i>baseline</i> (pg/ml)
Moe, Chertow <i>et al.</i> , 2005	66%	93%	596 (429, 863)*	68%	93%	564 (411, 785)*
Lindberg, Culleton <i>et al.</i> , 2005	66%	93%	847.9 (40.1)**	66%	93%	832.1 (48.4)**
Sterrett, Strom <i>et al.</i> , 2007	66%	95%	594.6 (27.1)**	69%	97%	626.1 (34.3)**
Messa, Macario <i>et al.</i> , 2008	68%	92%	505 (147)***	68%	90%	507 (143)***
Fishbane, Shapiro <i>et al.</i> , 2008	92%	98%	597 (471, 775)*	95%	98%	621 (463, 833)*
El-Shafey, Alsaow <i>et al.</i> , 2011	50%	49%	677.6 (161.8)***	52%	46%	713.1 (185.0)***

Quadro 5. Cointervenções por tipo e porcentagem nos grupos tratamento e controle e valores de PTH no *baseline*. Valores do PTH: * mediana (Q1, Q3); ** média (erro padrão); *** média (desvio padrão).

Resultados

Para os parâmetros bioquímicos avaliados o grupo que utilizou cinacalcete apresentou resultados melhores e estatisticamente significantes em comparação ao grupo controle, com exceção aos níveis de fósforo (Quadro 6). Os eventos adversos mais comuns foram náusea, vômito, diarreia e hipocalcemia; esses foram mais frequentes no grupo cinacalcete. Os principais motivos pelos quais os pacientes saíram do estudo foram os efeitos adversos (náusea, vômito e outros eventos gastrointestinais) e morte, porém essa não foi considerada relacionada ao tratamento.

Parâmetro	Cinacalcete x controle	RR
PTH entre 150 – 300 pg/ml	61% x 15%	3.51 (2.38 – 5.17)*
Cálcio entre 8.4 – 9.5 mg/dL	53% x 26%	2.04 (1.76 – 2.37)*
Fósforo entre 3.5 – 5.5 mg/dL	47% x 38%	1.15 (0.83 – 1.60)**
CaxP < 55 mg ² /dL ²	68% x 46%	1.41 (1.18 – 1.69)*
PTH + CaxP	46% x 10%	3.89 (2.36 – 6.41)*

Quadro 6. Efeitos do cinacalcete em alcançar os valores de PTH, Ca, P, CaxP e PTH + CaxP de acordo com as recomendações do KDOQI. *Resultado estatisticamente significativo; **Resultado não estatisticamente significativo.

Conclusão

Os resultados indicam que cinacalcete melhora significativamente os parâmetros bioquímicos relacionados à HPTS em pacientes em diálise. Apenas para o parâmetro nível de fósforo, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa.

Considerações ao estudo

- ✓ Os estudos apresentaram diferenças relacionadas ao tratamento suplementar (dieta, tipo de vitamina D e quelante de fósforo), ao desenho do estudo, aos métodos de medição dos parâmetros e à duração da intervenção;
- ✓ Não foram considerados desfechos clínicos relevantes (eventos cardiovasculares e esqueléticos).

II. *Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients (Block, Zaun et al., 2010)*

Estudo prospectivo observacional com o objetivo de avaliar se o uso de cinacalcete em pacientes com HPTS e em diálise melhora a sobrevivência. Foram coletados dados de coortes, com a avaliação de 19.186 pacientes, sendo que 5.976 receberam cinacalcete por mais de 26 meses.

Resultado

- ✓ Mortalidade global
 - não ajustada: 17,6/100 pacientes-ano no grupo cinacalcete e 23/100 pacientes-ano no grupo controle; HR=0,73; IC 95%, 0,68 - 0,78; P <0.0001.
 - ajustada: HR = 0,74; IC 95%, 0,67 - 0,83; P <0.0001.
- ✓ Mortalidade cardiovascular
 - não ajustada: 8,1/100 pacientes-ano no grupo cinacalcete e 10/100 pacientes-ano no grupo controle; HR= 0,78; IC 95%, 0,71 - 0,86; P <0.0001.
 - ajustada: HR= 0,76; IC 95%, 0,66 - 0,86; P <0.0001.

Conclusão

No modelo ajustado e não ajustado a taxa de mortalidade por todas causas e por causas cardiovasculares foi significativamente menor no grupo tratado com cinacalcete.

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a **Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante incluir duas publicações** posteriores à busca realizada pelo demandante com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. Seguem abaixo os estudos.

III. *Effects and Safety of Calcimimetics in End Stage Renal Disease Patients with Secondary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis (Zhang, Li et al., 2012)*

Trata-se de uma metanálise com o objetivo de determinar eficácia e segurança do cinacalcete em pacientes com HPTS em diálise. Foram realizadas buscas no Medline e Embase. Os critérios de seleção foram: estudos randomizados controlados, pacientes em diálise e em uso de calcimiméticos *versus* tratamento controle (placebo ou tratamento padrão). Foram considerados desfechos bioquímicos (iPTH, Ca, P, produto CaxP, fosfatase alcalina, osteocalcina e fosfatase ácida resistente ao tartarato) e clínicos (mortalidade por todas as causas, eventos adversos, hipocalcemia, náusea, vômito, diarreia, dispnéia, infecções do trato respiratório superior e dor de cabeça). Os estudos selecionados passaram por avaliação de qualidade de acordo com a pontuação Jadad^{iv}. Foram selecionados 15 estudos, os quais compararam *i) calcimimético + terapia padrão* com *placebo + terapia padrão* ou *ii) cinacalcete + baixa dose de vitamina D* com *doses flexíveis de vitamina D*. As informações relativas aos níveis de PTH e cointervensões (uso de quelantes de fósforo e de vitamina D) estão descritas no quadro 7.

^{iv} Escala de qualidade Jadad: avalia a qualidade dos estudos considerando os seguintes parâmetros: randomização, cegamento, perdas de seguimento.

Estudo	Grupo calcimimético			Grupo controle		
	Vit. D	Quel. fósforo	PTH/iPTH no <i>baseline</i>	Vit. D	Quel. fósforo	PTH/iPTH no <i>baseline</i>
Goodman, Frazao <i>et al.</i> , 2000**	38%	31%	599 (105)	50%	50%	600 (90)
Goodman, Hladik <i>et al.</i> , 2002***	Proporção de uso não descrita.		Variação de acordo com a dose:	Proporção de uso não descrita.		599 (362)
			566 (281)			
			473 (284)			
			752 (580)			
			490 (340)			
	696 (482)					
	919 (479)					
Quarles, Sherrard <i>et al.</i> , 2003**	61%	100%	626 (53)	69%	94%	583 (72)
Lindberg, Moe <i>et al.</i> , 2003***	67%	87%	632 (280.1)	62%	87%	637 (455.9)
Block, Martin <i>et al.</i> , 2004**	66%	92%	643 (18)	67%	93%	642 (19)
Harris, Padhi <i>et al.</i> , 2004***	70.6%	100%	330.9 (281.2)	60%	80%	260.4 (194.5)
Lindberg, Culleton <i>et al.</i> , 2005**	65%	Proporção de uso não descrita.	847.9 (40.1)	69%	Proporção de uso não descrita.	832.1 (48.4)
Martin, Juppner <i>et al.</i> , 2005***	70%	94%	636 (24)	68%	95%	646 (28)

Sterrett, Strom <i>et al.</i> , 2007**	66%	95%	594.6 (27.1)	69%	97%	626.1 (34.3)
Akiba, Akizawa <i>et al.</i> , 2008*	62.5% -74.1% (de acordo com dose de cinacalc.)	87.5% – 100% (de acordo com dose de cinacalc.)	705.0 (515.0, 800.0) 630.0 (459.0, 768.5) 642.0 (514.0, 842.0)	70%	100%	601.0 (515.0, 846.0)
Fishbane, Shapiro <i>et al.</i> , 2008*	92%	98%	597 (471, 775)	95%	98%	621 (463, 833)
Fukagawa, Yumita <i>et al.</i> , 2008*	87.5%	93.1%	606.5 (439.0, 848.5)	88.7%	95.8%	552.0 (420.0, 864.0)
Malluche, Monier-Faugere <i>et al.</i> , 2008	Artigo não disponível					
Messa, Macario <i>et al.</i> , 2008***	68%	92%	507 (143)	68%	90%	505 (147)
Raggi, Chertow <i>et al.</i> , 2011	75%	Proporção de uso não descrita.	432 (243, 1056)	79%	Proporção de uso não descrita.	424 (257, 1176)

Quadro 7. Cointervenções por tipo e porcentagem nos grupos tratamento e controle e valores de PTH/iPTH no *baseline*. Valores do PTH: * mediana (Q1, Q3); ** média (erro padrão); *** média (desvio padrão).

Resultados

Para os parâmetros bioquímicos PTH, Ca, P, CaxP o grupo utilizando cinacalcete apresentou resultados melhores e estatisticamente significantes (Quadro 8). Não houve diferença significativa quanto à fosfatase alcalina (3 estudos).

Parâmetro	Média da diferença (P<0.001)
PTH (9 estudos)	-294.36 (-322.76 a -265.95)
Cálcio (10 estudos)	-0.81 mg/dL (-0.89 a -0.72)
Fósforo (9 estudos)	-0.29 mg/dL (-0.41 a -0.17)
CaxP (8 estudos)	-7.68 mg ² /dL ² (-8.93 a -6.43)

Quadro 8. Efeitos do cinacalcete em relação aos parâmetros bioquímicos.

Para os desfechos clínicos, não houve diferença estatisticamente significativa para mortalidade por todas as causas (6 estudos) (Quadro 9), eventos adversos por todas causas (8 estudos), dispneia e dor de cabeça. No grupo cinacalcete houve aumento estatisticamente significativo de hipocalcemia, vômito, náusea, diarreia e infecções do trato respiratório superior. Dos 15 estudos, 3 foram abertos e de baixa qualidade (pontuação Jadad menor que 3), e, quando esses estudos foram excluídos da análise, os resultados foram similares.

Parâmetro	OR
Mortalidade por todas as causas	0.86 (0.46 – 1.60) P=0.630
Eventos adversos por todas as causas	1.30 (0.78 – 2.18) P=0.320

Quadro 9. Efeitos do cinacalcete em relação à mortalidade por todas as causas e aos eventos adversos por todas causas.

Conclusão

Os resultados indicam que cinacalcete tem potencial para ser utilizado no tratamento de HPTS em pacientes em diálise. Em relação aos parâmetros bioquímicos o grupo utilizando cinacalcete apresentou resultados melhores e estatisticamente significantes, embora para os desfechos clínicos não tenha havido diferença estatisticamente significativa para mortalidade por todas as causas.

Considerações ao estudo

- ✓ Duração dos estudos bem variada, de 1 a 52 semanas;
- ✓ Os estudos apresentaram diferenças relacionadas aos protocolos de tratamento e heterogeneidade das populações.

IV. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis (Chertow, Block et al., 2012)

O EVOLVE (*Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events/ Avaliação da terapia com cinacalcete em eventos cardiovasculares menores*) foi um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado e controlado. Foi desenhado para avaliar se o uso de cinacalcete comparado com placebo (em terapia convencional com quelantes de fosfato e/ou vitamina D) reduz o risco de morte ou eventos cardiovasculares não fatais em pacientes com HPTS moderada a severa em diálise ($PTH \geq 300 \text{ pg/ml}$). 3883 pacientes em 22 países foram randomizados, incluindo países da América Latina, da Europa, Estados Unidos, Canadá, Rússia, Austrália. A mediana dos níveis de PTH foi de 692 pg/ml. No início do estudo 87.2% dos pacientes usavam quelantes de fósforo e 57.5% usavam derivados de vitamina D. Os pacientes foram acompanhados por 64 meses. Grupos não balanceados no *baseline*.

Os pacientes foram randomizados para receber placebo ou cinacalcete, inicialmente 30 mg por dia. Dependendo dos níveis de PTH e cálcio, a dose poderia ser aumentada uma vez a cada 4 semanas durante 20 semanas (para 60 mg, 90 mg, 120 mg ou 180 mg diariamente) ou a cada 8 semanas durante o acompanhamento. A mediana de duração de exposição ao cinacalcete foi de 21.2 meses e no grupo placebo foi de 17.5 meses.

O desfecho composto primário foi o tempo para morte por todas as causas ou para o primeiro evento cardiovascular não fatal (infarto de miocárdio, hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca, evento vascular periférico). Desfechos secundários incluíram componentes individuais referentes dos desfechos primários, morte por causa cardiovascular, AVC, fratura óssea e paratireoidectomia.

O uso de derivados de vitamina D (calcitriol e paricalcitol) foi menor no grupo cinacalcete e o uso de quelantes de fósforo foi igual entre os grupos, sendo que o uso de quelantes a base de cálcio foi maior no grupo cinacalcete.

Resultados do estudo (Análise por intenção de tratar)

- ✓ Desfecho composto primário: foi atingido por 48.2% dos pacientes no grupo cinacalcete e por 49.2% dos pacientes do grupo placebo (risco relativo estratificado de acordo com país e diabetes: 0.93; 95% IC 0.85 – 1.02, $P=0.11$; risco relativo com ajuste nas características na linha de base: 0.88; 95% IC 0.79 – 0.97, $P= 0.008$).
- ✓ Componentes do desfecho composto primário: para os componentes morte, infarto de miocárdio, angina instável, evento vascular periférico não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratamento e placebo; para o

componente insuficiência cardíaca houve diferença estatisticamente significativa (risco relativo 0.82; 95% IC 0.68 – 0.99, P=0.03).

- ✓ Desfechos secundários:
 - AVC: risco relativo 1.07, 95% IC 0.82 – 1.40 P=0.61
 - Morte por causa cardiovascular: risco relativo 0.92, 95% IC 0.80 – 1.07 P=0.28
 - Paratireoidectomia: no início do estudo, 5% dos pacientes já haviam realizado paratireoidectomia. No grupo cinacalcete 7% (140 pacientes) realizou PTX, e, no grupo placebo, 14% (278 pacientes) (risco relativo 0.44, 95% IC 0.36 - 0.54 P<0.001). Quando o risco relativo foi calculado pela idade, em pacientes com 65 anos ou mais, o risco relativo foi 0.77 e o intervalo de confiança foi de 0.42 a 1.42.
 - HPTS incessante severa: risco relativo 0.43, 95% IC 0.37 - 0.50 P<0.001.
 - Fratura: risco relativo 0.89, 95% IC 0.75 – 1.07 P=0.218.
- ✓ Eventos cardiovasculares múltiplos: efeitos não significantes do cinacalcete quando analisada a recorrência de eventos cardiovasculares múltiplos (infarto de miocárdio, hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca, evento vascular periférico, AVC).
- ✓ Parâmetros bioquímicos: houve diferença mais expressiva entre os grupos em relação à mediana dos níveis de PTH e cálcio; em relação à mediana do nível de fósforo não houve diferença expressiva.
- ✓ Eventos adversos (incidência em %; cinacalcete vs placebo):
 - Todos efeitos adversos: 93.2 x 90.9
 - Efeitos adversos sérios: 69.0 x 70.3
 - Eventos neoplásicos: 5.9 x 4.7
 - Hipocalcemia: 12.4 x 1.7
 - Náusea: 29.1 x 15.5
 - Vômito: 25.6 x 13.7
 - Desordens do sistema nervoso: 36.7 x 30.5

Conclusão do estudo

O uso do cinacalcete promoveu redução em mais da metade da taxa da PTX. Houve uma redução sem significância estatística de 7% do risco de desfecho composto primário no grupo tratamento (tempo para morte por todas causas ou o primeiro evento cardiovascular não fatal) na análise por intenção de tratar. Diante disso, os autores sugerem que o estudo poderia ser considerado como não definitivo.

Considerações ao estudo

- ✓ Não foi comprovado o benefício esperado pelo medicamento cinacalcete em relação à prevenção de morte e eventos cardiovasculares recorrentes ou não e fraturas.
- ✓ Em relação à segurança, o grupo cinacalcete apresentou maior taxa de eventos adversos, com destaque para aqueles eventos que foram estatisticamente diferentes entre os grupos: náusea, vômito, eventos adversos sérios, hipocalcemia, desordens do sistema nervoso. O estudo apresentou alta taxa de *crossover*, visto que quase dois terço dos pacientes do grupo tratamento descontinuaram o uso do cinacalcete e que em torno de 20% dos pacientes do grupo placebo usaram cinacalcete adquiridos comercialmente. Assim, os efeitos adversos podem estar subestimados.

5. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

O demandante realizou uma análise de custo-efetividade comparando o cinacalcete com o tratamento padrão – análogos da vitamina D (calcitriol oral e calcitriol IV) e quelantes de fósforo (sevelamer). Os parâmetros da avaliação econômica estão descritos no quadro 10.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Cinacalcete	Adequado
3. Comparador	Tratamento padrão	Adequado
4. População-alvo	Pacientes com HPTS secundário associado à IRC	Não houve estratificação dos pacientes pelos níveis de PTH.
5. Desfecho	Sobrevida	Adequado
6. Horizonte temporal adequado	10 anos	Adequado
7. Duração de cada ciclo	Mensal	Adequado para os estados considerados
8. Taxa de desconto	Não foi utilizada	As recomendações das <i>Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica</i> do Ministério da Saúde indicam a taxa de 5% ao ano
9. Perspectiva	SUS	Adequado
10. Modelo	Markov	Estados: paciente dentro do alvo, paciente não controlado e morte
11. Tipos de custos	Diretos: aquisição de medicamentos, procedimentos, hospitalizações	Adequado
12. Busca por evidência	Não apresentada a estratégia de busca	-
13. Origem dos dados econômicos	Preço: CMED e Banco de Preços Hospitalização, diálise, paratireoidectomia: SIGTAP	Preços extraídos do SIGTAP: foram considerados os valores referente a 2011
14. Origem dos dados de efetividade	Eficácia (iPTH): Messa, Macario et al., 2008 Mortalidade: Block, Zaun et al., 2010 Hospitalização, fraturas e PTX: Cunningham, Danese et al.,	-

	2005	
15. Razão custo-efetividade incremental	R\$ 34.063,00 por ano de vida - ganho	
16. Análise de sensibilidade	Univariada	Adequada
17. Resultado da análise de sensibilidade	Univariada: probabilidade de morte com cinacalcete e com tratamento padrão e custo do cinacalcete foram os parâmetros com maior impacto no resultado.	

Quadro 10. Principais especificações em relação aos parâmetros do estudo de avaliação econômica.

Considerações ao estudo econômico

- ✓ **População alvo:** Os dados de eficácia foram retirados do estudo OPTIMA (Messa, Macario *et al.*, 2008) no qual os pacientes incluídos apresentavam iPTH ≥ 300 pg/ml e < 800 pg/ml. Em torno de 68% dos pacientes estavam em uso de vitamina D no *baseline* e mais de 90% em uso de quelantes de fósforo. O estudo OPTIMA menciona que o cinacalcete tende a ter maior eficácia na redução do PTH em pacientes com condição menos severa (PTH > 300 e < 500 pg/ml) do que pacientes com níveis mais elevados. Há incerteza em se concluir que os pacientes do estudo OPTIMA representam a população alvo definida na solicitação do demandante (pacientes com HPTS em diálise e refratários à terapia convencional).
- ✓ **Desfechos em saúde:** O desfecho considerado para a análise de custo-efetividade foi o aumento de sobrevida com o uso de cinacalcete, resultando em anos de vida salvos. Também foi considerado o percentual de pacientes que atingiram os valores de controle para o hiperparatireoidismo secundário – paratormônio (PTH) isolado < 300 pg/ml (Quadro 11). Cabe ressaltar que o estudo OPTIMA analisou desfechos-fim, em termos de medidas de qualidade de vida, por meio dos instrumentos EQ-5D e KDQOL-SF. Os resultados médios dos dois instrumentos foram considerados similares entre os grupos – cinacalcete e tratamento convencional –, tanto no início do estudo (*baseline*) quanto ao longo do seguimento. Isto leva a crer que os tratamentos em questão não afetam a qualidade de vida dos indivíduos, apenas afetando desfechos intermediários.

Tabela 9. Dados de eficácia obtidos do estudo OPTIMA

Tratamento	Percentual de pacientes atingindo controle de PTH
Cinacalcete	71%
Tratamento padrão	22%

Quadro 11. Dados de eficácia apresentado pelo demandante.

- ✓ **Estimativas dos desfechos:** foram utilizadas várias fontes de informação para construir o modelo analítico – modelo de Markov – entre estudos observacionais e ensaios clínicos. Em relação à busca estruturada desses estudos, utilizaram-se as apenas duas bases eletrônicas de dados Medline/Pubmed e Cochrane Central, uma vez que bases importantes em avaliação econômica não foram incluídas, como, por exemplo, o *Centre for Review and Dissemination* – University of York. Ademais, utilizaram-se informações de ensaios clínicos isolados, em vez de utilizarem medidas agregativas, por meio de revisão sistemática. Esse fato reduz a qualidade da evidência.
- ✓ **Extrapolção de resultados:** Várias suposições foram realizadas ao longo do modelo analítico, situação comum nos estudos de avaliação econômica. No entanto, não houve justificativa para o uso de diferentes métodos para ajustar os dados ao modelo analítico.
- ✓ **Custos:** Foram incluídos os custos adequados (diretos médico-hospitalares – medicamentos, procedimentos e hospitalizações).
- ✓ **Preço dos medicamentos:** Em relação ao preço dos medicamentos, o uso do Banco de Preços em Saúde é apropriado. No entanto, em pesquisa feita em 21 de abril de 2013 para o período indicado (jun/2011 a jun/2012), encontrou-se outro valor para o medicamento Sevelamer (R\$ 1,05), diferença de aproximadamente 30% ao informado (Quadro 12). Caso essa diferença fosse aplicada à estimativa do tratamento medicamentoso, o custo mensal do Sevelamer de R\$ 75,75 (cinacalcete) e R\$ 220,79 (tratamento convencional), em vez de R\$ 107,74 e de R\$ 326,81, respectivamente (Quadro 13). Em relação ao preço do cinacalcete, em abril de 2012 o MS adquiriu de uma distribuidora 30 comprimidos por R\$ 410,70.

Tabela 12. Custos unitários dos medicamentos incluídos na análise

Medicamentos (unidades)	Apresentação	Custo unitário	Referência
Cinacalcete (mg)	30 mg x 30 comprimidos	R\$ 430,46	PMVG ICMS 18%
Calcitriol oral (mcg)	0,25 mcg x 1 comprimido	R\$ 0,4964	BPS jun/11 a jun/12
Calcitriol IV (mcg)	1 mcg x 1 ampola	R\$ 11,9298	BPS jun/11 a jun/12
Sevelamer (g)	0,8 g x 1 comprimido	R\$ 1,3617	BPS jun/11 a jun/12

BPS = Banco de Preços em Saúde

Quadro 12. Custos unitários dos medicamentos incluídos na análise.

Tabela 13. Custo mensal de tratamento com cinacalcete e tratamento padrão

Medicamentos	Cinacalcete	Tratamento padrão
Cinacalcete	R\$749,02	R\$0,00
Calcitriol oral	R\$32,52	R\$41,70
Calcitriol IV	R\$83,75	R\$107,37
Sevelamer	R\$107,74	R\$326,81
Custo total mensal	R\$973,03	R\$475,87

Quadro 13. Custo mensal dos tratamentos.

- ✓ **Modelo de Markov:** Foram considerados três estados de saúde – “paciente dentro do alvo”; “paciente não controlado” e “morte” (Figura 1). No estudo OPTIMA, foi mencionada a descontinuação do tratamento para os dois grupos em análise, havendo maior proporção no grupo do cinacalcete (24%) do que no do tratamento convencional (18%). Os motivos da descontinuação foram: i) os efeitos adversos (7% no cinacalcete versus 1% no tratamento convencional); ii) a retirada do consentimento em participar do estudo (4% no cinacalcete versus 2% no tratamento convencional); entre outros. No caso específico dos efeitos adversos, estes não foram incluídos nos modelo analítico, nem considerados os custos para contorná-los. Além disso, a paratireoidectomia poderia ser um estado de saúde no modelo analítico.

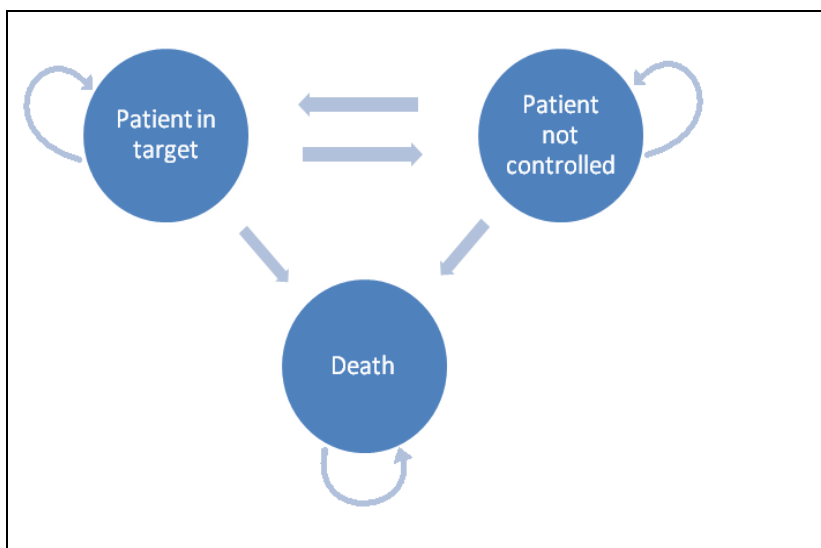


Figura 1. Modelo analítico.

- ✓ **Incerteza metodológica:** não foi contornada conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica.
- ✓ **Incerteza quanto aos parâmetros:** para contornar a incerteza quanto aos parâmetros do estudo foi realizada análise de sensibilidade univariada.
- ✓ **Resultado de custo-efetividade:** a razão incremental foi de R\$ 34.063,00 por ano de vida salvo (Quadro 14).

Tabela 17. Resultado de custo-efetividade no horizonte de tempo de 10 anos

	Cinacalcete	Tratamento padrão	Incremental
Custo total	R\$ 64.420	R\$ 34.635	R\$ 29.786
Anos de vida	4,4203	3,5459	0,8744
RCEI (R\$ / ano de vida salvo)	-----	-----	R\$ 34.063

Quadro 14. Resultado de custo-efetividade.

Considerações ao estudo de custo-efetividade

Baseada na análise crítica da evidência gerada pelo estudo econômico, verificaram-se falhas metodológicas ou de apresentação dos dados que não permitem considerar este estudo de boa qualidade para subsidiar a tomada de decisão sobre a incorporação do cinacalcete no Sistema Único de Saúde, a saber:

- ✓ Por se tratar de desfechos clínicos, o método de revisão sistemática é o mais apropriado para inferir sobre segurança e eficácia. Foram utilizadas evidências isoladas de ensaios clínicos, em vez de medidas agregativas (revisão sistemática), além de a busca ter sido restrita a duas bases de dados;

- ✓ A população utilizada no estudo econômico não está claramente alinhada com a população alvo definida na solicitação do demandante (pacientes com HPTS em diálise e refratários à terapia convencional);
- ✓ Há evidência de efeitos adversos em pacientes submetidos ao tratamento com cinacalcete em relação ao tratamento convencional. No estudo de avaliação econômica essa questão não foi abordada analiticamente;
- ✓ A incerteza foi contornada apenas em termos de análise de sensibilidade, sem fazer referência às incertezas metodológica e de heterogeneidade;
- ✓ Foram utilizados vários métodos de conversão de taxas – de anuais para mensais – sem haver uma justificativa para sua adequação (taxa de mortalidade, taxa de hospitalização);
- ✓ Há falha na descrição do método utilizado para mensurar alguns custos utilizados (hospitalizações), bem como conflito entre o valor declarado para o medicamento sevelamer, o qual teria uma diferença de 30% no preço (superior ao verificado no Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde, para o período indicado pelo demandante);
- ✓ Não houve ajuste pela passagem do tempo (taxa de desconto), contrariando recomendações nacionais e internacionais em avaliação econômica.

6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante apresentou os dados do número de pacientes elegíveis a partir do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2011 (Sesso, Lopes *et al.*, 2012) (Quadro 15).

PARÂMETRO	ESTIMATIVA
Prevalência de diálise no Brasil	48.3 casos/100.000 hab
Pacientes em diálise com PTH > 300 pg/ml	30.6%
Pacientes com PTH > 600 pg/ml dentre aqueles com PTH > 300 pg/ml	35.75%
Pacientes com cálcio > 10.2	19.96%

Quadro 15. Estimativas dos parâmetros para cálculo da população alvo.

Com base nos parâmetros acima, a população estimada como elegível ao tratamento com cinacalcete para os próximos 5 anos está apresentada no quadro 16.

Projeção da população elegível	2012	2013	2014	2015	2016
População Brasileira	196.526.293	198.043.320	199.492.433	200.881.685	202.219.061
Casos prevalentes de diálise	94.922	95.655	96.355	97.026	97.672
Casos com PTH > 300	29.046	29.270	29.485	29.690	29.888
Casos com PTH > 600 (Entre os pacientes com PTH > 300)	10.384	10.464	10.541	10.614	10.685
Casos com Ca > 10,2	2.073	2.089	2.104	2.119	2.133

Quadro 16. População elegível ao tratamento.

O impacto orçamentário foi calculado considerando um cenário em que todos os pacientes elegíveis passariam a ser imediatamente tratados com cinacalcete (Quadro 17). No primeiro ano foi estimado um impacto de R\$ 9,65 milhões e em cinco anos R\$ 40,93 milhões.

Custo Total	2012	2013	2014	2015	2016
Cinacalcete	R\$27.467.250	R\$22.845.014	R\$19.022.146	R\$15.873.605	R\$13.264.702
Tratamento padrão	R\$17.819.508	R\$13.858.723	R\$10.798.852	R\$8.444.213	R\$6.623.459
Incremental	R\$9.647.742	R\$8.986.291	R\$8.223.294	R\$7.429.392	R\$6.641.243

Quadro 17. Impacto orçamentário projetado para cinco anos.

Considerações ao impacto orçamentário

O impacto orçamentário foi calculado considerando o estudo de custo-efetividade realizado pelo demandante que utilizou como fonte de dados o estudo OPTIMA, cujos pacientes apresentavam iPTH ≥ 300 pg/ml e < 800 pg/ml. No entanto, para estimar o número de pacientes para cálculo do impacto orçamentário, o grupo elegível ao tratamento com cinacalcete ficou restrito àqueles com iPTH ≥ 300 pg/ml e < 600 pg/ml e com cálcio > 10.2 , não estando, assim, claramente alinhado à população elegível do estudo econômico e da indicação proposta.

7. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) não recomenda o uso de cinacalcete para rotina de tratamento de hiperparatireoidismo secundário em pacientes em estágio final de doença renal crônica em diálise. Entretanto, o NICE recomenda para o tratamento de hiperparatireoidismo secundário refratário em pacientes em estágio final de doença renal crônica, apenas para as seguintes condições: i) PTH maior que 800 pg/ml em pacientes refratários à terapia padrão, e, como nível sérico de cálcio ajustado normal ou alto; e ii) pacientes nos quais a paratireoidectomia é contraindicada, onde os riscos da cirurgia são considerados maiores do que os benefícios (NICE, 2007).

A agência de avaliação de tecnologia do Canadá (CADTH – *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment*) não recomenda o uso do cinacalcete para o tratamento de hiperparatireoidismo secundário em pacientes em doença renal crônica (CADTH, 2004).

A agência da Escócia *Scottish Medicines Consortium* não recomenda o cinacalcete para redução de hipercalcemia em pacientes com hiperparatireoidismo primário os quais a paratireoidectomia poderia ser indicada, mas sim para aqueles pacientes que a paratireoidectomia não é clinicamente apropriada ou é contraindicada (NHS Scotland, 2008).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em 2012 a Sociedade Brasileira de Nefrologia solicitou a incorporação do medicamento cinacalcete ao arsenal terapêutico do SUS para tratamento do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) associado à insuficiência renal crônica, entretanto, o processo foi arquivado por não conformidade. Ainda em 2012, a Conitec recebeu do Laboratório Bergamo duas solicitações para tal incorporação, uma não conforme, e outra conforme, tratando-se da presente análise.

Foram analisados quatro estudos para avaliar o uso do cinacalcete para indicação proposta, dois apresentados pelo demandante (uma metanálise e um estudo observacional) e dois incluídos pela Secretaria Executiva da Conitec (uma metanálise e um estudo clínico). A primeira metanálise apresentou dados de 6 estudos clínicos randomizados comparando cinacalcete contra placebo. O grupo placebo não recebia cinacalcete, entretanto, parte dos pacientes de cada grupo continuava com terapia de base, sendo que mais de 60% estavam em uso de derivados de vitamina D e mais de 90% em uso de quelantes de fósforo. Os resultados apontaram que cinacalcete melhora significativamente os parâmetros bioquímicos PTH, Ca, CaxP e PTH + CaxP relacionados à HPTS em pacientes em diálise. Em relação ao fósforo a diferença não foi estatisticamente significativa. Não foram considerados desfechos clínicos relevantes (Li, Shao *et al.*, 2013).

O estudo observacional avaliou sobrevida em pacientes com HPTS que usaram cinacalcete. Como conclusão, tanto no modelo ajustado quanto no não ajustado, a taxa de mortalidade por todas causas e por causas cardiovasculares foi significativamente menor no grupo tratado com cinacalcete (Block, Zaun *et al.*, 2010).

A segunda metanálise avaliou 15 estudos para determinar eficácia e segurança do cinacalcete em pacientes com HPTS em diálise. Os pacientes que usaram o cinacalcete apresentaram resultados melhores e estatisticamente significantes para parâmetros bioquímicos (PTH, Ca, P, CaxP) e não significativa para o desfecho mortalidade por todas as causas. Esses pacientes apresentaram, ainda, aumento estatisticamente significativo de hipocalcemia, vômito, náusea, diarreia e infecções do trato respiratório superior (Zhang, Li *et al.*, 2012).

O estudo clínico EVOLVE foi desenhado para testar a hipótese de que a terapia com cinacalcete em pacientes com HPTS moderada a severa e em diálise reduziria o risco de morte ou eventos cardiovasculares. Foram avaliados 3.883 pacientes. Na análise por intenção de tratar, o estudo mostrou uma redução sem significância estatística de 7% do risco de desfecho composto primário no grupo tratamento (morte por todas causas ou o primeiro evento

cardiovascular não fatal). Para os parâmetros bioquímicos houve diferença mais expressiva entre os grupos em relação à mediana dos níveis de PTH e cálcio e não para os níveis de fósforo. O uso de cinacalcete reduziu em mais da metade da taxa da PTX. O grupo tratado com cinacalcete apresentou mais efeitos adversos, de um modo geral, especialmente eventos neoplásicos, hipocalcemia, náusea, vômito, desordens do sistema nervoso. O estudo não comprovou o benefício esperado para o medicamento cinacalcete na prevenção de morte e eventos cardiovasculares recorrentes ou não, objetivo do estudo, e diante disso, os autores sugerem que o estudo poderia ser considerado como não definitivo (Chertow, Block *et al.*, 2012).

Foram observadas falhas metodológicas ou de apresentação dos dados no estudo econômico, o que comprometeu sua qualidade. O resultado obtido foi uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 34.063 por ano de vida salvo. Em relação ao impacto orçamentário, a estimativa foi de impacto de R\$ 9,65 milhões no primeiro ano após a incorporação e de R\$ 40,93 milhões em cinco anos, considerando-se um cenário hipotético no qual todos os pacientes elegíveis seriam tratados com cinacalcete.

Os efeitos adversos não foram considerados nos estudos acima, e a população elegível ao tratamento não foi claramente definida. O estudo OPTIMA, utilizado para gerar os dados de eficácia, incluiu pacientes com PTH entre 300 pg/ml e 800 pg/ml. Já o impacto orçamentário foi calculado considerando pacientes com PTH acima de 600 pg/ml e cálcio acima de 10.2 mg/ml.

A incorporação do cinacalcete ao SUS foi solicitada para uso em pacientes com HPTS e doença renal em estágio final, submetidos à diálise, refratários à terapia convencional. Os critérios para definir refratariedade não foram estabelecidos, e, desta forma, não há clareza se a população elegível utilizada no estudo de custo-efetividade e no impacto orçamentário refletem a população alvo de acordo com a solicitação de incorporação.

9. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 15ª reunião ordinária, recomendou a não incorporação ao SUS do medicamento cinacalcete para tratamento de hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal estágio final, submetidos à diálise, refratários à terapia convencional. Considerou-se que as evidências clínicas, o estudo econômico e o impacto orçamentário apresentados não estão alinhados com a indicação proposta para o SUS - uso do cinacalcete em pacientes com HPTS, em diálise e refratários à terapia convencional-, de modo que o plenário da Conitec se manifestou contrário à solicitação do demandante para tal incorporação. Porém, o plenário considera necessária a revisão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Osteodistrofia Renal e Hiperfosfatemia do MS, momento em que serão avaliados todos os medicamentos disponíveis no mercado para compor o algoritmo de tratamento de hiperparatireoidismo secundário e distúrbio mineral ósseo associados à doença renal crônica.

10. CONSULTA PÚBLICA

Foi recebido um total de 603 contribuições na consulta pública sobre a incorporação do medicamento cinacalcete para tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal, em diálise e refratários à terapia convencional. Segue abaixo gráfico com a distribuição das contribuições de acordo com os tipos de instituições que os contribuintes representam e por estados (Gráficos 1 e 2).

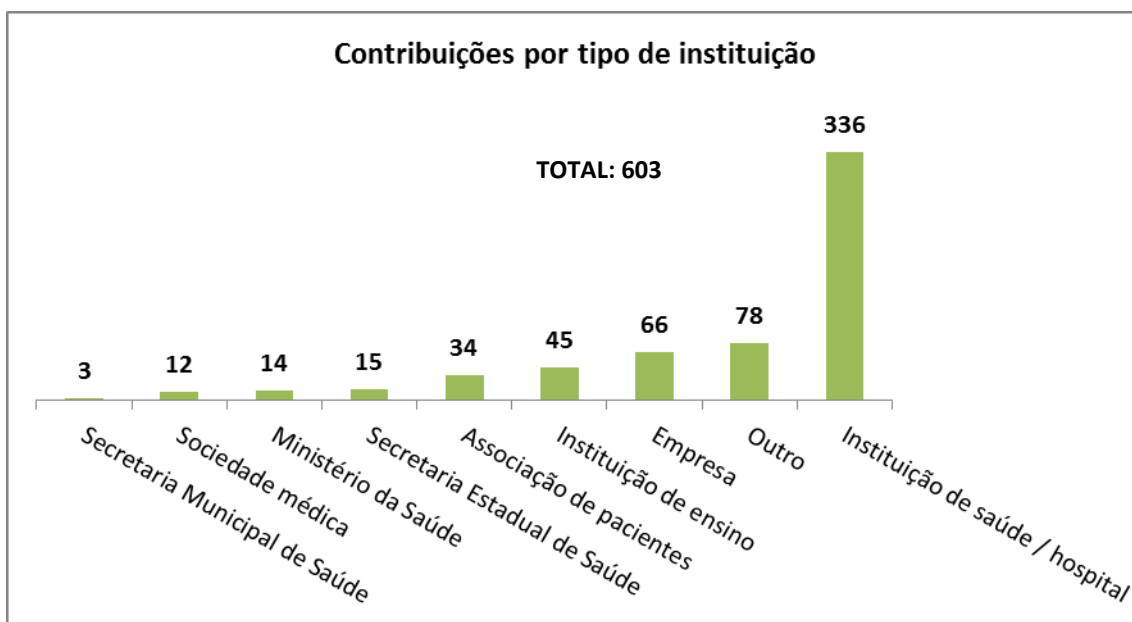


Gráfico 1. Distribuição de contribuições recebidas na consulta pública por tipo de instituição.

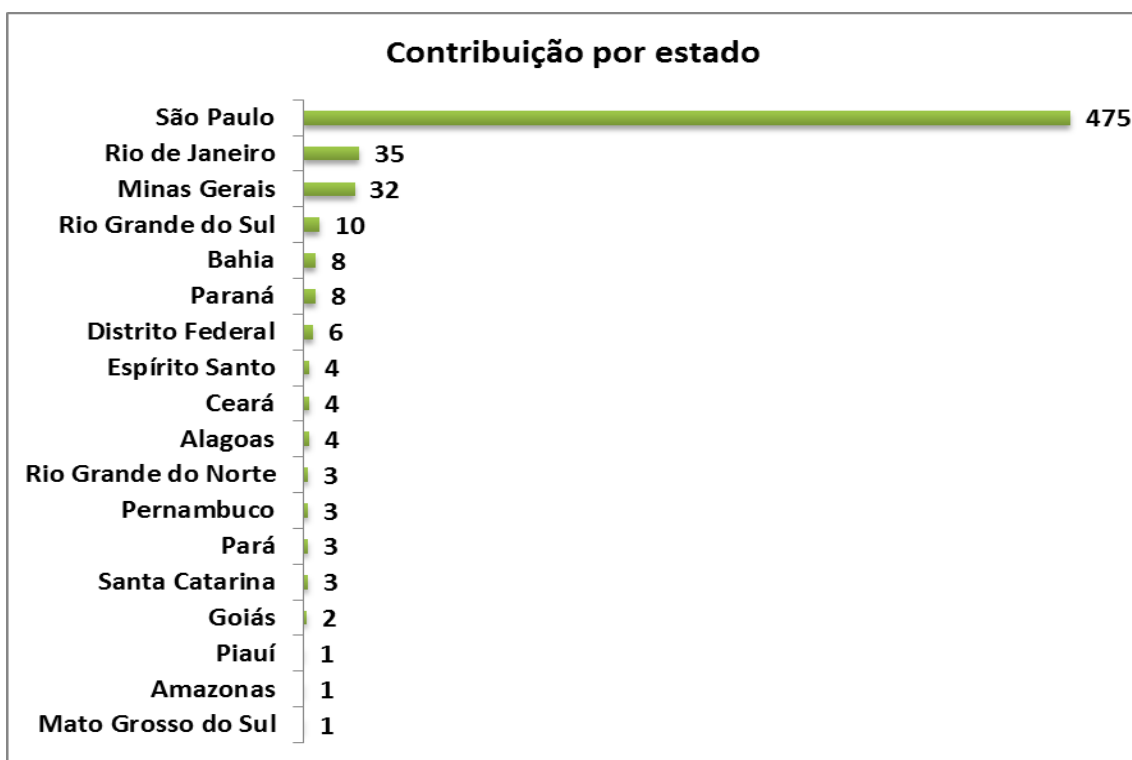


Gráfico 2. Distribuição de contribuições recebidas na consulta pública por estado.

Para analisar as contribuições, as mesmas serão agregadas de acordo com o tipo de atividade profissional (área de saúde/não médico, médico, outros profissionais/não declarado) e a contribuição do demandante que será avaliada separadamente (Gráfico 3).

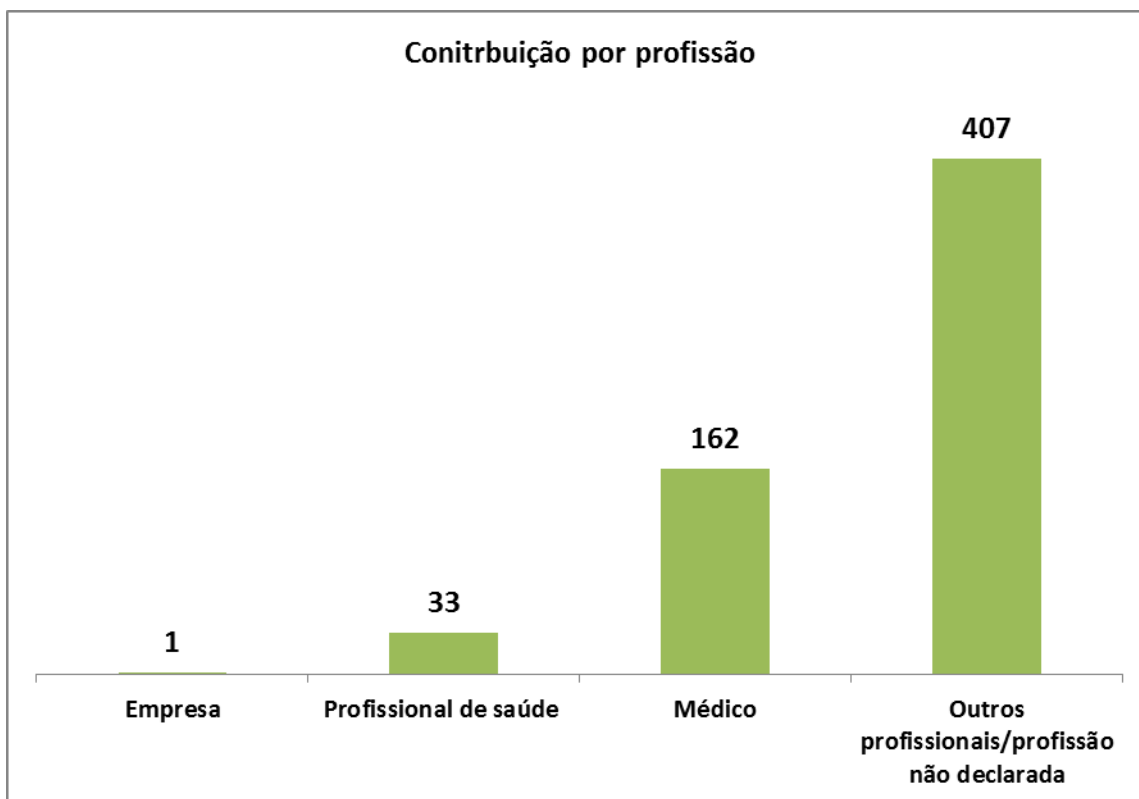


Gráfico 3. Distribuição de contribuições recebidas nas consultas públicas por tipo de profissão.

Profissionais diversos da área de saúde

Dentre os profissionais da área de saúde foram recebidas 33 contribuições. De um modo geral, esses profissionais descreveram suas experiências com os pacientes com HPTS que utilizaram cinacalcete. Eles observaram melhora clínica, redução da doença óssea, redução da necessidade de PTX, redução dos níveis de PTH. Um assistente social do Hospital Nossa Senhora das Graças de Governador Valadares (MG) relata que após a descontinuação do uso do cinacalcete, os níveis de PTH e as dores ósseas dos pacientes voltaram a aumentar.

Um profissional da Secretaria de Saúde do DF (SES-DF) informou que o cinacalcete é muito demandado por Ações Judiciais, e recentemente, após avaliação das evidências científicas, a Comissão de Farmácia e Terapêutica da SES-DF optou por padronizá-lo no rol de medicamentos fornecidos pelo estado. Entretanto, ao entrar em contato com a SES-DF, nos foi informado que o cinacalcete ainda está sendo avaliado pela Comissão de Farmácia e Terapêutica e que não foi definida a sua inclusão do rol de medicamentos distribuídos no âmbito do DF.

Uma contribuição anexou o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tratamento do HPTS secundário em Pacientes com DRC da Sociedade Brasileira de Nefrologia”.

Outros profissionais /profissão não declarada

Dentre os demais profissionais ou profissão não declarada, houve 407 contribuições, sendo 164 de pacientes. De um modo geral, esse grupo relatou que uma parte dos pacientes não responde ao calcitriol e seria importante ter mais essa opção terapêutica. Expuseram ainda, que, o uso do cinacalcete, no momento adequado, pode significar redução do custo de tratamento em longo prazo. Os pacientes não relataram quais benefícios clínicos o cinacalcete promoveu em seus tratamentos. Outros benefícios elencados:

- melhora da qualidade de vida e possibilidade de realização de transplante de rins com maior sucesso;
- controle do HPTS, evitando a PTX nos pacientes com hiperfosfatemia e hipercalcemia refratárias ao uso de quelantes e banho de diálise pobre em cálcio;
- redução de deformidades ósseas e calcificação vascular.

A Associação dos Renais Crônicos e Transplantados do Pará informou que nesse estado há 2.300 pacientes em hemodiálise, e, em torno de 30% teriam indicação de uso do cinacalcete. A associação anexou um abaixo-assinado com 148 assinaturas (alguns anexos não abriram). A Associação dos Renais Crônicos de Caxias do Sul – RIMVIVER informou que possui um cadastro com mais de 480 pacientes e, muitos deles relatam que o uso do medicamento diminuiu as dores, e, conseqüentemente, melhorou a qualidade de vida. Em alguns casos os exames laboratoriais voltaram aos parâmetros da normalidade e evitaram a cirurgia. Assim, solicitam que o cinacalcete seja incorporado no SUS. Uma contribuição anexou o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tratamento do HPTS secundário em Pacientes com DRC da Sociedade Brasileira de Nefrologia”.

Médicos

Foram recebidas 162 contribuições dos médicos. Esse grupo de profissionais relatou que as terapias disponíveis no SUS não são suficientes para o tratamento adequado do HPTS, e, com o cinacalcete conseguiram obter redução nos níveis de PTH, além de permitir adiar ou evitar a PTX. Nos casos em que os pacientes apresentam níveis acima do normal de cálcio e fósforo, o uso de análogos de vitamina D está contraindicado, e, assim, a única escolha medicamentosa seria o cinacalcete. Alguns pacientes não têm condição de passar por um

procedimento cirúrgico, e, dessa forma, não teriam alternativa para o tratamento. Afirmam, ainda, que, há falha no atendimento do serviço público de saúde ao fornecer suporte dialítico ao paciente com insuficiência renal crônica, porém, sem fornecer suporte adequado às complicações secundárias. Outros argumentos destacados pelos médicos para incorporação do cinacalcete ao SUS:

- indicado para pacientes com níveis elevados de paratormônio, fósforo e produto CaXP, o que preencheria um lacuna terapêutica no tratamento do HPTS;
- promoção da melhora das dores incapacitantes já nas primeiras semanas de tratamento, permitindo o retorno às atividades habituais;
- redução de cálcio, fósforo e PTH, permitindo a associação de outros medicamentos dispensados pelo SUS como o calcitriol;
- uso em pacientes refratários ao uso das medicações rotineiramente utilizadas de forma isolada;
- paciente com HPTS controlado antes do transplante pode apresentar um aumento da sobrevida do enxerto em longo prazo;
- diminuição das calcificações vasculares e do risco de morbimortalidade cardiovascular;
- cirurgia de cabeça e pescoço para PTX não é de acesso universal a todos pacientes dialíticos, além de ser um procedimento invasivo, de risco não desprezível, resultado variável e que, muitas vezes, leva a outra doença;
- permite que 50% ou mais dos pacientes saiam da fila temporária ou definitivamente, sendo que a mortalidade é 4 vezes maior no paciente na fila de espera;
- indicação sugerida por um médico: uso no grupo de pacientes com doença mais grave, refratários, para os pacientes que apresentam hiperfosfatemia ou hipercalcemia que são critérios de exclusão para o uso do calcitriol (medicamento padronizado para essa patologia), assim como para os pacientes com contraindicação cirúrgica (paratireoidectomia) devido ao elevado risco cardiovascular.

Foram anexados o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tratamento do HPTS secundário em Pacientes com DRC da Sociedade Brasileira de Nefrologia” e o protocolo “Tratamento do Hiperparatireoidismo Secundário Papel das Novas Medicações e Protocolo de Uso Sugerido Visão da Sociedade Paranaense de Nefrologia”. O protocolo da SBN preconiza uso em pacientes com níveis de PTH intacto ≥ 300 pg/ml, mesmo *i)* após controle de cálcio e fósforo, *ii)* com controle de cálcio, mas com fósforo persistentemente elevado, *iii)* com persistência de cálcio e/ou fósforo elevados, *iv)* sob contraindicação cirúrgica devido ao

elevado risco cardiovascular. Ainda de acordo com esse protocolo, o uso de cinacalcete só pode ser iniciado se o paciente apresentar cálcio total > 8,4 mg/dl. De acordo com esses protocolos, o uso não estaria restrito aos pacientes com HPTS em diálise. Os dois protocolos serão avaliados para revisão dos PCDTs do MS ligados ao HPTS.

Dentre os estudos/artigos anexados pelos médicos, uma parte já foi avaliada no presente relatório e outra parte não tratava especificamente do uso do cinacalcete para indicação proposta pelo demandante. Entretanto, será avaliado um estudo publicado após a busca realizada pela Secretaria Executiva da Conitec, o qual foi incluído na consulta pública por um médico (Palmer, Nistor *et al.*, 2013). Trata-se de uma revisão sistemática que avaliou estudos clínicos randomizados que compararam cinacalcete + terapia padrão vs placebo + terapia padrão, tendo analisado 18 estudos e 7.446 pacientes. O diferencial desse estudo em relação as duas metanálises analisadas foi a inclusão do maior estudo com cinacalcete, o EVOLVE - *Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events* (3.883 pacientes em 22 países). Além disso, o estudo de Palmer *et al.* considerou, dentre outros, um desfecho importante que não havia sido avaliado por outras metanálises, a paratireoidectomia. Os resultados mais importantes em pacientes estágio 5 da DRC foram os seguintes: cinacalcete teve pouco ou nenhum efeito em mortalidade por todas causas (RR, 0.97 [95% IC, 0.89–1.05]), efeito impreciso em mortalidade cardiovascular (0.67 [0.16–2.87]), efeito preventivo em relação à PTX e hipercalcemia, (0.49 [0.40–0.59]) e (0.23 [0.05–0.97]), respectivamente, mas aumentou hipocalcemia (6.98 [5.10–9.53]), náusea (2.02 [1.45–2.81]), e vômito (1.97 [1.73–2.24]) (Figuras 2 e 3).

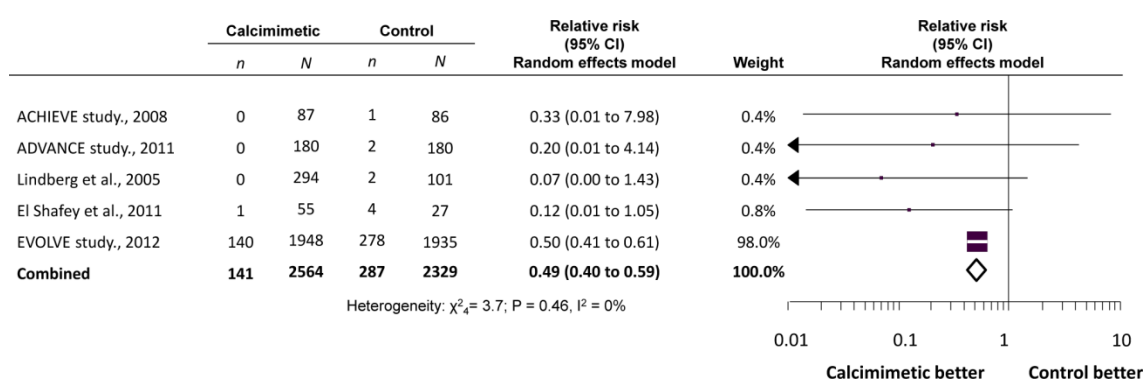


Figura 2. Risco relativo para paratireoidectomia do cinacalcete+terapia padrão em comparação ao placebo+terapia padrão.

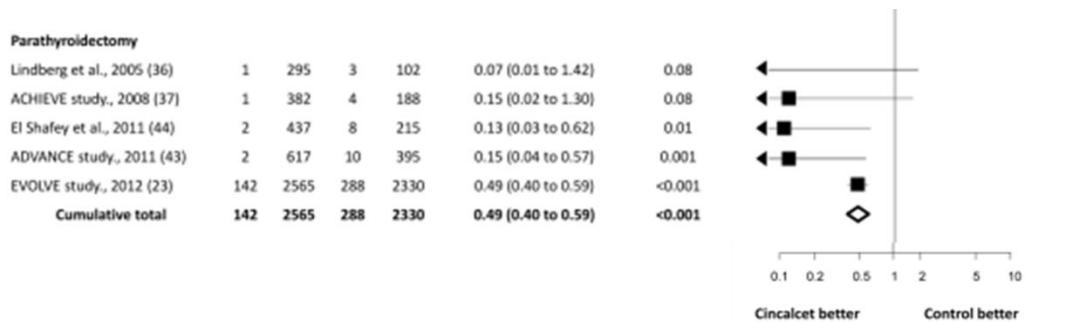


Figura 3. Risco relativo cumulativo para paratireoidectomia do cinacalcete+terapia padrão em comparação ao placebo+terapia padrão.

Empresa Amgen

Seguem os comentários aos esclarecimentos da empresa Amgen. Ressalta-se que foram contornados alguns pontos falhos levantados no relatório original, mas ainda persistem alguns pontos conflitantes, principalmente em relação aos desfechos em saúde. Ademais, o modelo econômico é fortemente influenciado pela diferença de mortalidade entre os grupos, fato não comprovado em evidência levantada nos estudos já discutidos e no estudo de Palmer *et al.* (2013).

Relatório da Conitec	Contribuição da empresa	Avaliação da Conitec
<p>População alvo</p> <p>Os critérios para definir refratariedade não foram estabelecidos, e, desta forma, não há clareza se a população elegível utilizada no estudo de custo-efetividade e no impacto orçamentário refletem a população alvo de acordo com a solicitação de incorporação.</p>	<p>A empresa apresentou os resultados dos estudos abaixo para justificar os limites da população alvo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Moe et al., 2005: PTH \geq 300 pg/mL e cálcio sérico \geq 8,4 mg/dL (já haviam se submetido ao tratamento padrão) - Estudo OPTIMA (Messa, 2008): $300 \leq$ PTH < 800; Ca \geq 8,4 mg/dL 	<p>O questionamento da Conitec não foi em relação aos resultados dos estudos, e sim, à falta de definição clara da população-alvo. Como já colocado, o estudo OPTIMA, utilizado para gerar os dados de eficácia para o estudo econômico, incluiu pacientes com PTH entre 300 pg/ml e 800 pg/ml. Já o impacto orçamentário foi calculado considerando pacientes com PTH acima de 600 pg/ml e cálcio acima de 10.2 mg/ml.</p>
<p>População alvo</p> <p>Os dados de eficácia foram retirados do estudo OPTIMA (Messa, Macario et al., 2008) no qual os pacientes incluídos apresentavam iPTH \geq300 pg/ml e <800 pg/ml. Em torno de 68% dos pacientes estavam em uso de vitamina D no baseline e mais de 90% em uso de quelantes de fósforo. O estudo OPTIMA menciona que o cinacalcete tende a ter maior eficácia na redução do PTH em pacientes com condição menos severa (PTH >300 e <500 pg/ml) do que pacientes com níveis mais elevados. Há incerteza em se concluir que os pacientes do estudo OPTIMA representam a população alvo definida na solicitação do demandante (pacientes com HPTS em diálise e refratários à terapia convencional). A população utilizada no estudo econômico não está claramente alinhada com a população alvo definida na solicitação do demandante (pacientes com HPTS em diálise e refratários à terapia convencional).</p>	<p>Para atender às observações do relatório, a empresa apresentou dois cenários de população-alvo para Impacto Orçamentário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PTH > 300 pg/ml e - PTH > 600 pg/ml e Ca > 10,2 mg/dl 	
<p>Fósforo</p> <p>Para os parâmetros bioquímicos avaliados o grupo</p>	<p>No estudo Li et al., 2012, após o tratamento, 47 % dos pacientes recebendo cinacalcete alcançaram o nível sérico médio de fósforo dentro dos alvos do KDOQI, comparados</p>	<p>A metanálise de Palmer <i>et al.</i> (2013) incluiu o estudo EVOLVE e concluiu que o cinacalcete altera pouco ou nada os níveis de fósforo,</p>

<p>que utilizou cinacalcete apresentou resultados melhores e estatisticamente significantes em comparação ao grupo controle, com exceção aos níveis de fósforo.</p>	<p>com 38 % do grupo controle ($p < 0.001$). A avaliação de eficácia nessa metanálise indica que uma maior proporção de pacientes no grupo cinacalcete quando comparada ao controle, alcançaram os níveis alvo do KDOQI para PTH (45 vs. 13 %), Ca (60 vs. 28 %), P (53 vs. 38 %). Além disso, a tabela apresentada como um resultado negativo, pode ser explicado analisando separadamente cada um dos Estudos em detalhe, mas principalmente pelas diferenças existentes entre eles.</p>	<p>corroborando com a avaliação dos estudos realizada pela Conitec.</p>
<p>Desfecho em saúde</p> <p>O desfecho considerado para a análise de custo-efetividade foi o aumento de sobrevida com o uso de cinacalcete, resultando em anos de vida salvos. Também foi considerado o percentual de pacientes que atingiram os valores de controle para o hiperparatireoidismo secundário – paratormônio (PTH) isolado < 300 pg/ml. Cabe ressaltar que o estudo OPTIMA analisou desfechos-fim, em termos de medidas de qualidade de vida, por meio dos instrumentos EQ-5D e KDQOL-SF. Os resultados médios dos dois instrumentos foram considerados similares entre os grupos – cinacalcete e tratamento convencional –, tanto no início do estudo (baseline) quanto ao longo do seguimento. Isto leva a crer que os tratamentos em questão não afetam a qualidade de vida dos indivíduos, apenas afetando desfechos intermediários.</p>	<p>O estudo OPTIMA não foi desenhado com o objetivo específico de avaliar o impacto do tratamento com cinacalcete na qualidade de vida. A duração do estudo OPTIMA foi de apenas 23 semanas, sendo curta demais para estimar uma diferença significativa de qualidade de vida entre os braços cinacalcete e tratamento padrão.</p>	<p>Os instrumentos utilizados para mensurar a percepção dos indivíduos quanto à sua qualidade de vida são questionários pré-definidos e apropriados para essa finalidade, assim, estes cumprem a função de sinalizar eventuais diferenças em qualidade de vida entre os grupos.</p> <p>Se o período de 23 semanas é curto, este também o seria para a mensuração dos desfechos clínicos utilizados no estudo de avaliação econômica. Ademais, no estudo de Cunningham et al. 2005, utilizado como fonte de informação para o estudo de avaliação econômica, também não há diferenças estatisticamente significantes em termos de qualidade de vida.</p>
<p>Estimativa dos desfechos</p> <p>Foram utilizadas várias fontes de informação para construir o modelo analítico – modelo de Markov – entre estudos observacionais e ensaios clínicos. Em</p>	<p>Foram selecionadas as duas bases de dados eletrônicas mais relevantes <i>Medline / Pubmed e Cochrane Central</i> na revisão sistemática. Entre as fontes de evidências científicas consideradas na submissão da Amgen (Laboratório Bergamo) e no relatório da CONITEC, os parâmetros de</p>	<p>Em desfechos clínicos, o melhor nível de evidência é a revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR). O uso de ECR isolado pode induzir eventuais vieses, como parece ser o caso da taxa de mortalidade entre os grupos cinacalcete e controle, para a qual não haveria diferença estatística significativa entre os grupos, segundo</p>

<p>relação à busca estruturada desses estudos, utilizaram-se as apenas duas bases eletrônicas de dados <i>Medline/Pubmed</i> e <i>Cochrane Central</i>, uma vez que bases importantes em avaliação econômica não foram incluídas, como, por exemplo, o <i>Centre for Review and Dissemination</i> – University of York. Ademais, utilizaram-se informações de ensaios clínicos isolados, em vez de utilizarem medidas agregativas, por meio de revisão sistemática. Esse fato reduz a qualidade da evidência.</p> <p>Por se tratar de desfechos clínicos, o método de revisão sistemática é o mais apropriado para inferir sobre segurança e eficácia. Foram utilizadas evidências isoladas de ensaios clínicos, em vez de medidas agregativas (revisão sistemática), além de a busca ter sido restrita a duas bases de dados.</p>	<p>eficácia utilizados no modelo parecem consistentes com as buscas apresentadas em nosso relatório.</p>	<p>recente revisão sistemática de Palmer <i>et al.</i> (2013) e referência apresentada na resposta a esta Consulta Pública (Cunningham <i>et al.</i>, 2005).</p>
<p>Extrapolação dos dados</p> <p>Várias suposições foram realizadas ao longo do modelo analítico, situação comum nos estudos de avaliação econômica. No entanto, não houve justificativa para o uso de diferentes métodos para ajustar os dados ao modelo analítico.</p>	<p>As probabilidades mensais de mortalidade e hospitalização foram ambos recalculadas a partir de taxas anuais, utilizando o método descrito no Modelo de Decisão de Avaliação Econômica de Saúde, Briggs et al. 2006.</p>	<p>A empresa justificou as extrapolações de dados.</p>
<p>Preço dos medicamentos</p> <p>Em relação ao preço dos medicamentos, o uso do Banco de Preços em Saúde é apropriado. No entanto, em pesquisa feita em 21 de abril de 2013 para o período indicado (jun/2011 a jun/2012), encontrou-se outro valor para o medicamento Sevelamer (R\$ 1,05), diferença de aproximadamente 30% ao informado. Caso essa diferença fosse aplicada à estimativa do tratamento</p>	<p>Quanto ao preço do sevelâmer mencionado pela CONITEC, o modelo aqui apresentado considera o valor indicado. Considerando os reajustes e o valor atual do CAP, fica mantida nossa proposta de preço inicial, R\$430,46.</p>	<p>-</p>

<p>medicamentoso, o custo mensal do Sevelamer de R\$ 75,75 (cinacalcete) e R\$ 220,79 (tratamento convencional), em vez de R\$ 107,74 e de R\$ 326,81, respectivamente (Quadro 13). Em relação ao preço do cinacalcete, em abril de 2012 o MS adquiriu de uma distribuidora 30 comprimidos por R\$ 410,70.</p>		
<p>Modelo de Markov</p> <p>No caso específico dos efeitos adversos, estes não foram incluídos nos modelo analítico, nem considerados os custos para contorná-los. Além disso, a paratireoidectomia poderia ser um estado de saúde no modelo analítico.</p>	<p>1) A paratireoidectomia foi considerada no modelo como um evento, assim como foi feito para os eventos cardiovasculares e fraturas. Não estão disponíveis dados suficientes e confiáveis para incluir a paratireoidectomia como um estado de saúde em separado, especialmente para se acompanhar paratireoidectomia no longo prazo.</p> <p>2) Os eventos adversos mais comuns associados ao tratamento com cinacalcete foram náusea e vômito. Entretanto, devemos notar que estes eventos adversos também são comumente observados nos pacientes tratados com terapia padrão.</p>	<p>1) Acatado.</p> <p>2) Há maior probabilidade de ocorrência no grupo do cinacalcete, conforme evidências citadas no próprio Dossiê. Em relação à insignificância desses custos em termos econômicos, dever-se-ia apresentar estudo de custo para corroborar essa afirmação.</p>
<p>Incerteza metodológica</p> <p>A incerteza metodológica não foi contornada conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica. A incerteza foi contornada apenas em termos de análise de sensibilidade, sem fazer referência às incertezas metodológica e de heterogeneidade.</p>	<p>O impacto das incertezas dos parâmetros do modelo e potenciais fontes de heterogeneidade foram completamente explorados nas análises de sensibilidade determinística e probabilística, sendo que a última foi adicionada neste documento.</p>	<p>Mesmo levando em consideração apenas a incerteza paramétrica (análise de sensibilidade), ainda persistem cenários não contemplados, como, por exemplo, o caso de não haver diferença em taxa de mortalidade entre os grupos, conforme indica o estudo de Cunningham et al., 2005, o qual foi levado em consideração apenas em eventos favoráveis ao cinacalcete. Ademais, no Diagrama de Tornado, a <i>hazard ratio</i> da mortalidade do cinacalcete é a variável que mais impacta na razão incremental de custo-efetividade, podendo chegar a mais de R\$ 60 mil por ano de vida ganho quando se adota a HR de 0,86 (favorável à cinacalcete). Caso não houvesse diferença entre taxa de mortalidade, essa razão tenderia a ser substancialmente maior.</p>

Quadro 18. Avaliação das contribuições encaminhadas pela empresa Amgen.

As contribuições recebidas na consulta pública foram avaliadas, apresentadas e discutidas pelo plenário da Conitec, sendo que, não houve alteração na conclusão da análise de solicitação de incorporação ao SUS do cinacalcete para Hiperparatireoidismo Secundário em pacientes com doença renal estágio final, submetidos à diálise e refratários ao tratamento convencional.

O plenário reforçou, novamente, que, considera necessária a revisão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Osteodistrofia Renal e Hiperfosfatemia do MS, momento em que o cinacalcete será novamente avaliado quanto ao seu potencial benefício clínico a um grupo específico e bem delimitado de pacientes com HPTS.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 50, DE 15 DE OUTUBRO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal, em diálise e refratários à terapia convencional no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal, em diálise e refratários à terapia convencional no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: DOU nº 201 de 16 de outubro de 2013, pág. 65.

12. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/09/2013 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação ao SUS do medicamento cinacalcete para Hiperparatireoidismo Secundário em pacientes com doença renal estágio final, submetidos à diálise, refratários ao tratamento convencional .

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 61/2013.

13. REFERÊNCIAS

AKIBA, T. et al. Dose determination of cinacalcet hydrochloride in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. In: (Ed.). **Ther Apher Dial**. Australia, v.12, p.117-25, 2008.

BLOCK, G. A. et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. In: (Ed.). **N Engl J Med**. United States: 2004 Massachusetts Medical Society, v.350, p.1516-25, 2004.

BLOCK, G. A. et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. In: (Ed.). **Kidney Int**. United States, v.78, p.578-89, 2010.

BRANCACCIO, D.; BOMMER, J.; COYNE, D. Vitamin D receptor activator selectivity in the treatment of secondary hyperparathyroidism: understanding the differences among therapies. In: (Ed.). **Drugs**. New Zealand, v.67, p.1981-98, 2007.

BRASIL(a), Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 225, de 10 de maio de 2010: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica.

BRASIL(b), Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 69, de 11 de fevereiro de 2010: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Osteodistrofia Renal.

CADTH, 2004. http://www.cadth.ca/media/pdf/108_No62_cinacalcet_edrug_e.pdf Acessado em 26/04/2013.

CHERTOW, G. M. et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. **N Engl J Med**, v. 367, n. 26, p. 2482-94, Dec 27 2012.

CUNNINGHAM, J. et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. In: (Ed.). **Kidney Int**. United States, v.68, p.1793-800, 2005.

DE FRANCISCO, A. L. Secondary hyperparathyroidism: review of the disease and its treatment. In: (Ed.). **Clin Ther**. United States, v.26, p.1976-93, 2004.

DRUEKE, T. B.; LANDAIS, P. Paricalcitol for treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD patients. In: (Ed.). **Am J Kidney Dis**. United States, v.47, p.1083, 2006. Author reply 1083-4.

EL-SHAFFEY, E. M. et al. Cinacalcet hydrochloride therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. **Ther Apher Dial**, v. 15, n. 6, p. 547-55, Dec 2011.

FERNANDEZ, E. Are the K/DOQI objectives for bone mineral alterations in stage 3-5 chronic kidney disease patients unreachable or inadequate? **Nefrologia**, v. 33, n. 1, p. 1-6, Jan 18 2013.

FERREIRA, A. Diagnóstico Clínico e Laboratorial do Hiperparatireoidismo Secundário. **J Bras Nefrol**, Brasil, v.30 Supl 1, p.S11-7, 2008.

FISHBANE, S. et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. In: (Ed.). **Clin J Am Soc Nephrol**. United States, v.3, p.1718-25, 2008. .

FUKAGAWA, M. et al. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. In: (Ed.). **Nephrol Dial Transplant**. England, v.23, p.328-35, 2008.

GOODMAN, W. G. et al. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. In: (Ed.). **Kidney Int**. United States, v.58, p.436-45, 2000.

GOODMAN, W. G. et al. The Calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. **J Am Soc Nephrol**, v. 13, n. 4, p. 1017-24, Apr 2002.

GUEIROS, J. E. et al. Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica: Prevenção e Tratamento do Hiperparatireoidismo Secundário na DRC. **J Bras Nefrol**, Brasil, v. 33, Supl 1, p.S1-6, 2011.

HARRIS, R. Z. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of cinacalcet hydrochloride in hemodialysis patients at doses up to 200 mg once daily. In: (Ed.). **Am J Kidney Dis**. United States, v.44, p.1070-6, 2004.

K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. In: (Ed.). **Am J Kidney Dis**. United States, v.42, p.S1-201, 2003.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, CKD-MBD Work Group, KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). In: (Ed.). **Kidney Int Suppl**. United States, p.S1-130, 2009.

LI, D. et al. The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. **Endocrine**, v. 43, n. 1, p. 68-77, Feb 2013.

LINDBERG, J. S. 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. In: (Ed.). **J Am Soc Nephrol**. United States, v.16, p.800-7, 2005.

LINDBERG, J. S. et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. In: (Ed.). **Kidney Int**. United States, v.63, p.248-54, 2003.

MAEDA, A. et al. Critical role of parathyroid hormone (PTH) receptor-1 phosphorylation in regulating acute responses to PTH. In: (Ed.). **Proc Natl Acad Sci U S A**. United States, v.110, p.5864-9, 2013.

MALLUCHE, H. H. et al. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. **Clin Nephrol**, v. 69, n. 4, p. 269-78, Apr 2008.

MARTIN, K. J.; GONZALEZ, E. A. Long-term management of CKD-mineral and bone disorder. **Am J Kidney Dis**, v. 60, n. 2, p. 308-15, Aug 2012.

MARTIN, K. J. et al. First- and second-generation immunometric PTH assays during treatment of hyperparathyroidism with cinacalcet HCl. In: (Ed.). **Kidney Int**. United States, v.68, p.1236-43, 2005.

MESSA, P. et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. In: (Ed.). **Clin J Am Soc Nephrol**. United States, v.3, p.36-45, 2008.

MOE, S. M. et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. In: (Ed.). **Kidney Int**. United States, v.67, p.760-71, 2005.

MOE, S. M. et al. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. In: (Ed.). **Nephrol Dial Transplant**. England, v.20, p.2186-93, 2005.

MOE, S.; DRÜEKE, T.; CUNNINGHAM, J. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). In: (Ed.). **Kidney Int**. United States, v.69, p.1945-53, 2006.

NEVES, L. C. et al. O Hiperparatireoidismo Secundário e a Doença Cardiovascular na Doença Renal Crônica. **J Bras Nefrol**, Brasil, v. 30, Supl.1-1, p.S18-22, 2008.

NHS Scotland, 2008. Disponível em: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cinacalcet__Mimpara__Non_Submission_FINAL_September_2008.doc_for_website.pdf Acessado em 26/04/2013.

NICE, 2007. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11608/33857/33857.pdf> Acessado em 26/04/2013.

NIGWEKAR, S. U.; BHAN, I.; THADHANI, R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. In: (Ed.). **Am J Kidney Dis**. United States: Inc. Published by Elsevier Inc, v.60, p.139-56, 2012.

OLIVEIRA, R. B. et al. Situação do hiperparatireoidismo secundário autônomo no Brasil: dados do censo brasileiro de paratireoidectomia. **J Bras Nefrol**, Brasil, v. 33, n. 4, p. 457-462, 2011.

PALMER, S. C.; HAYEN, A.; MACASKILL, .; PELLEGRINI, F.; CRAIG, J. C.; ELDER, G. J.; STRIPPOLI, G. F. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. In: (Ed.). **JAMA**. United States, v.305, p.1119-27, 2011.

PALMER, S.C.; NISTOR, I.; CRAIG, J.C.; PELLEGRINI, F.; MESSA, P.; TONELLI,M.; COVIC, A.; STRIPPOLI, G.F.M. Cinacalcet in Patients with Chronic Kidney Disease: A Cumulative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **PLoS Med**, United States, v. 10, n.4, p. e1001436, 2013.

QUARLES, L. D. et al. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. **J Am Soc Nephrol**, v. 14, n. 3, p. 575-83, Mar 2003.

RAGGI, P. et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. In: (Ed.). **Nephrol Dial Transplant**. England, v.26, p.1327-39, 2011.

SAMPAIO, E.A.; LUGON, J.R.; BARRETO, F.C. Fisiopatologia do Hiperparatireoidismo Secundário. **J Bras Nefrol**, Brasil, v. 30, Supl.1-1, p.S6-10, 2008.

SESSO, R. et al. Diálise crônica no Brasil - Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2011. **J Bras Nefrol**, Brasil, v. 34, n. 3, p.272-277, 2012.

SPRAGUE, S. M. et al. Simultaneous control of PTH and CaxP Is sustained over three years of treatment with cinacalcet HCl. In: (Ed.). **Clin J Am Soc Nephrol**. United States, v.4, 2009. p.1465-76.

STERRETT, J. R. et al. Cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) is an effective chronic therapy for hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. **Clin Nephrol**, v. 68, n. 1, p. 10-7, Jul 2007.

TORREGROSA, J. V. et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). **Nefrologia**, v. 31 Suppl 1, p. 3-32, 2011.

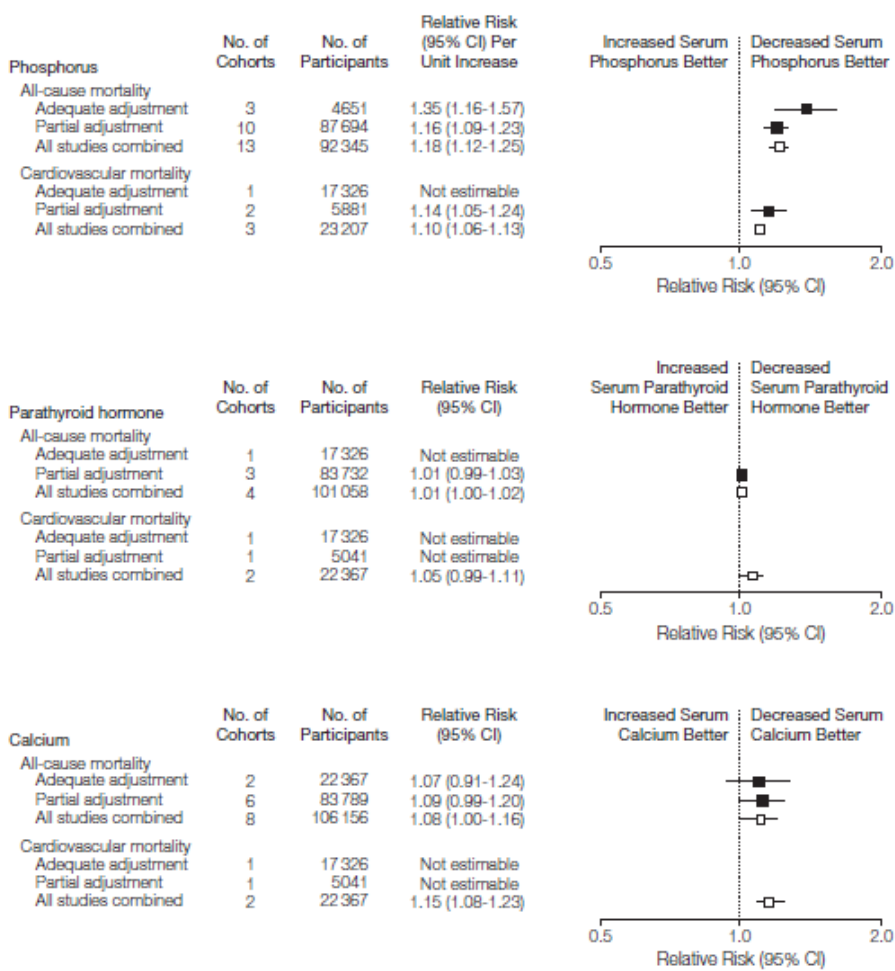
ZHANG, Q. et al. Effects and safety of calcimimetics in end stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. In: (Ed.). **PLoS One**. United States, v.7, p.e48070, 2012.

14. ANEXOS

ANEXO I

Resultados do estudo de Palmer *et al.* (Palmer, Hayen *et al.*, 2011).

Figure 3. Summary Estimates for Risks of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality Associated With Levels of Serum Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Calcium



Risks of all-cause mortality, cardiovascular mortality, and nonfatal cardiovascular events are shown per 1-mg/dL increase in serum levels of phosphorus, 100-pg/mL increase in serum parathyroid hormone, and 1-mg/dL increase in serum calcium. Summary estimates are not reported when only a single cohort contributed data. CI indicates confidence interval.