

Cinacalcete e paricalcitol para
o tratamento de pacientes com
hiperparatireoidismo secundário à
doença renal (HPTS), em diálise e
refratários à terapia convencional

Nº 176

Setembro/2015



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 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, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



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 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.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/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	4
2.	INTRODUÇÃO	7
3.	A DOENÇA.....	9
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	9
3.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	11
4.	A TECNOLOGIA	14
5.	ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	17
5.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	18
5.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	38
5.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	43
5.4.	PERSPECTIVAS PARA TRATAMENTO DE HPTS	47
6.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	48
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	51
9.	CONSULTA PÚBLICA	51
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	65
11.	DECISÃO	65
12.	REFERÊNCIAS.....	66



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Paricalcitol (Zemplar® e SYLETYV®) e Cinacalcete (Mimpara®).

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

Demandante:

Paricalcitol - Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

Cinacalcete - Laboratório Químico Bergamo Ltda (AMGEN Biotecnologia do Brasil Ltda) e Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

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 considerado adequado está situado entre 150 a 300 pg/ml. Segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2013, em torno de 100.397 pacientes estavam em tratamento por diálise no Brasil. Dados de 2014 da SBN apontam que em torno de 13% dos pacientes em diálise apresentam HPTS moderado (PTH de 500 a 800 pg/ml), 9% HPTS grave (PTH de 801 a 1.500 pg/ml), e 4% HPTS muito grave (PTH acima de 1.500 pg/ml). 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). Dentre os medicamentos supracitados, o SUS disponibiliza calcitriol oral e intravenoso e alfacalcidol oral. Em relação ao paricalcitol, a solicitação de incorporação no SUS está voltada aos pacientes com PTH igual ou superior a 500 pg/ml. Para o cinacalcete, a população alvo para incorporação são pacientes com níveis de PTH acima de 800 pg/ml.

Pergunta: O uso do paricalcitol e 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: Para o medicamento paricalcitol foram avaliados 3 estudos observacionais, um estudo clínico e uma revisão sistemática. Como conclusão, os estudos apresentaram resultados positivos na redução dos níveis de PTH e de hipercalcemia. Sobre o cinacalcete, foram avaliadas 2 metanálises e um estudo observacional. Os resultados desses estudos apontaram que seu uso resultou em pouco ou nenhum efeito na mortalidade por



todas causas, efeitos imprecisos em mortalidade por causa cardiovascular, prevenção de paratireoidectomia (PTx) cirúrgica e de hipercalcemia e aumento na ocorrência de hipocalcemia, náusea e vômito. Em relação aos parâmetros bioquímicos, cinacalcete diminuiu os níveis de PTH e de cálcio, mas apresentou pouco ou nenhum efeito nos níveis de fósforo.

Avaliação econômica: Na avaliação econômica do medicamento paricalcitol, a razão de custo-efetividade foi de R\$ R\$ 13.961,41 por ano de vida ganho. No estudo de custo-efetividade para o cinacalcete, o demandante estimou uma razão de custo-efetividade incremental para anos de vida ganhos de R\$ 39.172,80 e o para ano dentro da faixa-alvo de PTH de R\$ 8.164,55 em comparação ao tratamento padrão com análogos de vitamina D.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Com a incorporação do paricalcitol no SUS, foi estimado um impacto em torno de R\$ 7,7 milhões no primeiro ano, e em 5 anos seria de R\$ 40,7 milhões. O resultado do impacto orçamentário para incorporação do cinacalcete apresentado pelo demandante apontou para um impacto em torno de R\$ 15,3 milhões no primeiro ano, e em 5 anos de R\$ 87,5 milhões. Refazendo o impacto com as adequações para o aumento anual do uso do medicamento, ajustes nos custos de outros medicamentos utilizados e exclusão dos custos de eventos, haveria um impacto orçamentário em torno de R\$ 57 milhões (R\$ 83 milhões com impostos) no primeiro ano, e em 5 anos R\$ 406 milhões (R\$ 595,5 milhões com impostos) no cenário de aumento progressivo de uso.

Experiência Internacional: A Austrália e a Escócia não recomendam o reembolso do paricalcitol. Quanto ao cinacalcete, o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) 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. A Austrália reembolsa o cinacalcete para pacientes com HPTS e PTH acima de 471 pg/ml, ou PTH de 141,5 a 471 pg/ml e cálcio igual ou superior a 10,4 mg/ml. A agência da Escócia *Scottish Medicines Consortium* não recomenda o uso de cinacalcete em pacientes com HPTS.

Consulta pública: Foi recebido um total de 392 contribuições, sendo 253 contribuições provenientes do formulário específico para pacientes e 139 do formulário geral. Os principais efeitos positivos destacados referentes às tecnologias foram: redução/controle do PTH, redução das dores ósseas e musculares, melhora da mobilidade, melhora da qualidade vida de um modo geral e do avanço da doença e redução de necessidade de realização da cirurgia da



paratireoide (PTx). Como efeitos negativos, foram elencados hipocalcemia e distúrbios gastrointestinais como azia, enjoo, diarreia, vômito, porém, quanto a esses últimos, há melhora após mudança de horário do uso do medicamento.

Discussão: Embora os parâmetros bioquímicos sejam marcadores substitutos das complicações decorrentes do HPTS e distúrbio mineral ósseo associado, o tratamento de pacientes com HPTS ainda está centrado no controle desses parâmetros. Nesse contexto, um grupo delimitado de pacientes com HPTS, em diálise e refratários ao tratamento padrão pode se beneficiar com o uso do medicamento paricalcitol para controlar os níveis de PTH com menor efeito hipercalcêmico e com o uso do medicamento cinacalcete para reduzir os níveis de PTH e de cálcio. Na discussão, foi reforçado que para esse grupo de pacientes mais graves, os medicamentos propostos são as únicas alternativas, principalmente para aqueles em que o cálcio está alto, condições essas que justificam as incorporações em discussão.

Recomendação da CONITEC: Na 38ª reunião do plenário da CONITEC realizada em 05 de agosto de 2015, os membros deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação dos medicamentos a seguir, condicionada à redução de preços: paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise e com nível de PTH igual ou superior a 500 pg/ml; e - cloridrato de cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise e com nível de PTH acima de 800 pg/ml. Foi assinado o Registro de Deliberação nº136/2015.

Decisão: Incorporar cloridrato de cinacalcete e paricalcitol para pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Portaria nº 48 publicada no DOU nº 187, pág. 71, de 30/09/2015.



2. INTRODUÇÃO

Demandantes: Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (cinacalcete e paricalcitol) e Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda (cinacalcete)

Em 2012 a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) recebeu algumas solicitações de incorporação de tecnologia voltadas ao tratamento de pacientes com Hiperparatireoidismo Secundário (HPTS) à Doença Renal Crônica, submetidos à diálise e refratários ao tratamento convencional, sendo 3 demandas para o medicamento cinacalcete e 4 para o medicamento paricalcitol.

Em relação ao cinacalcete, houve uma solicitação de incorporação da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) (considerada não conforme pela CONITEC) e duas do Laboratório Químico Bergamo Ltda, uma não conforme e a segunda foi avaliada pela CONITEC. Como resultado, não foi recomendada sua incorporação pois considerou-se que a população-alvo para indicação proposta (pacientes com HPTS, em diálise e com PTH acima de 300 pg/ml) não havia sido bem delimitada, o que comprometeu seu alinhamento ao estudo econômico e ao impacto orçamentário apresentados.

Quanto ao paricalcitol, houve uma demanda da SBN e 3 do Abbott Laboratórios do Brasil Ltda, sendo duas não-conformes e a terceira avaliada pela CONITEC. Como resultado, não foi recomendada sua incorporação pois as evidências científicas apresentadas pelo demandante não foram consideradas definitivas em termos da superioridade do paricalcitol em comparação ao calcitriol no tratamento de HPTS em pacientes submetidos à diálise e com PTH acima de 300 pg/ml.

Em 2014, o Laboratório Químico Bergamo encaminhou nova solicitação de incorporação para o medicamento cinacalcete, porém, delimitando a população alvo aos pacientes com HPTS severo em pacientes com doença renal estágio final, submetidos à diálise e refratários ao tratamento convencional, com paratohormônio (PTH) acima de 800 pg/ml.

Paralelamente, ainda em 2014, a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo encaminhou à CONITEC solicitação de revisão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT de Osteodistrofia Renal e de Hiperfosfatemia do MS, na qual apresentou a proposta de PCDT para



Tratamento do HPTS em Pacientes com Doença Renal Crônica da Sociedade Brasileira de Nefrologia. De acordo com esse protocolo, para controle da secreção do PTH intacto, poderiam ser utilizados calcitriol e análogos de vitamina D, paricalcitol e cinacalcete. O paricalcitol estaria indicado ao tratamento e prevenção do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) associado à insuficiência renal crônica de pacientes com níveis de PTH intacto igual ou superior a 500 pg/ml, ou que necessitem de dose de calcitriol oral acima de 1 mcg por sessão de diálise, ou ainda pacientes em uso de cinacalcete que apresentem hipocalcemia e/ou necessitem da associação de paricalcitol para atingir os níveis alvo de PTH. Ainda de acordo com a proposta da SES/SP, o cinacalcete estaria indicado para pacientes com níveis de PTH entre 800 e 1.500 pg/ml, ou acima de 1.500 pg/ml com contra-indicação de paratireoidectomia, ou ainda para pacientes após um ano de transplante renal com PTH acima de 120 pg/ml e hipercalcemia. Como a bula do medicamento cinacalcete aprovada pela ANVISA não traz a indicação para pacientes após transplante renal, o uso desse medicamento será analisado considerando apenas a indicação aprovada em bula - tratamento de HPTS em pacientes com doença renal submetidos à diálise.

No Brasil, o medicamento calcitriol está disponível nas apresentações intravenosa - IV e oral, sendo que a IV é comercializada exclusivamente pela empresa Abbott Laboratórios do Brasil Ltda e a oral é comercializada por três laboratórios, Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda, Produtos Roche Químicos Ltda e Farmacêuticos e Germed Farmacêutica Ltda. Em 2013, quando foi solicitada a incorporação do medicamento paricalcitol pela empresa Abbott, apenas esse laboratório o comercializava no Brasil. Atualmente o laboratório Accord Farmacêutica Ltda também o comercializa. Quanto ao cinacalcete, a Amgen é o único laboratório que o fornece no Brasil.

Assim, o presente relatório analisará as solicitações de incorporação dos medicamentos paricalcitol e cinacalcete, conforme as indicações supracitadas.



3. A DOENÇA

3.1. 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 paratireóides e uma doença óssea de alto remanejamento (Sampaio *et al.*, 2008). O nível de PTH considerado adequado nesses pacientes 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 *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 a ausência da sua hidroxilação (ativação final) pelos rins (Branaccio, *et al.*, 2007; Nigwekar, *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 e ósseo. 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 *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 *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 *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 *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. A estimulação prolongada da paratireoide pode levar à proliferação de suas células, acarretando em 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 *et al.*, 2008).

HPTS, DRC e distúrbio mineral ósseo

A 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 (Quadro 1). 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).

De acordo com classificação internacional mais recente, os estágios da DRC devem ser baseados na taxa de filtração glomerular e na albuminúria, conforme apresentado no quadro 1 (KDIGO, 2012).

				CATEGORIAS DE ALBUMINURIA PERSISTENTE		
				Descrição e extensão		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
				< 30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3 a 30 mg/mmol	>300 mg/g > 30 mg/mmol
CATEGORIAS DE TFG (ml/min/1.73m ²) Descrição e extensão	G1	Normal ou alta	≥90	Baixo risco*	Risco moderadamente aumentado	Alto risco
	G2	Levemente reduzida	60-89	Baixo risco*	Risco moderadamente aumentado	Alto risco
	G3a	Leve a moderadamente reduzida	45-59	Risco moderadamente aumentado	Alto risco	Muito alto risco
	G3b	Moderada a severamente reduzida	30-44	Alto risco	Muito alto risco	Muito alto risco
	4	Severamente reduzida	15-29	Muito alto risco	Muito alto risco	Muito alto risco
	5	Falência renal	<15	Muito alto risco	Muito alto risco	Muito alto risco

* Desde que não estejam presentes outros marcadores de DRC.



Na ausência de evidência de dano renal, as categorias G1 e G2 não completam os critérios de DRC. 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 1. Prognóstico de DRC de acordo com as categorias de TFG e de albuminúria. TGF: taxa de filtração glomerular (KDIGO, 2012).

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 *et al.*, 2007; Nigwekar *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 *et al.*, 2008). Além das complicações citadas, as esqueléticas encontram-se bem frequentes, destacando-se o Distúrbio Mineral e 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).

Epidemiologia

Segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2013, em torno de 100.397 pacientes estavam em tratamento por diálise no Brasil, com um aumento médio nos últimos 3 anos de 3% no número de pacientes. Do total desses pacientes, 84% receberam tratamento dialítico custeado com recursos do SUS (SBN, 2013). Dados de 2014 da SBN apontam que em torno de 13% dos pacientes em diálise apresentam HPTS moderado (PTH de 500 a 800 pg/ml), 9% HPTS grave (PTH de 801 a 1.500 pg/ml), e 4% HPTS muito grave (PTH acima de 1.500 pg/ml) (SBN, 2013; SBN, 2014).

3.2. Tratamento recomendado

ⁱ O KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes* - Doença renal: Melhoria dos Resultados Globais) 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, Drueke *et al.*, 2006).



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 2). O *K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative / Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease - Iniciativa para Qualidade em Resultados na Doença Renal / 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, conforme pode ser visto no quadro 2 (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 2. Limites para os principais parâmetros referentes ao tratamento de alterações no metabolismo ósseo-mineral decorrentes de HPTS/DRC em estágio 5 (Torregrosa *et al.*, 2011; Martin & Gonzáles, 2012).

De acordo com as diretrizes internacionais, o tratamento de HPTS e doença óssea relacionada está centrado no controle dos níveis de fósforo, cálcio, CaxP e PTH. Entretanto, alguns estudos abordam e relatam a grande dificuldade dos pacientes em atingir esses quatro principais parâmetros simultaneamente (Fernández, 2013).



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).

De acordo com a proposta de protocolo da SBN encaminhada pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, para controle da secreção do PTH intacto, podem ser utilizados calcitriol e análogos de vitamina D, paricalcitol e cinacalcete. A escolha do medicamento dependerá dos níveis de PTH, cálcio e fósforo. Nos pacientes em que o PTH intacto não é corrigido ou que apresente aumento progressivo apesar da dieta, da diálise adequada e do uso apropriado de quelantes, pode-se iniciar o uso de calcitriol e análogos de vitamina D. Caso o paciente apresente PTH igual ou superior a 500 pg/ml, ou necessite de dose de calcitriol oral acima de 1 mcg por sessão de diálise, a SBN preconiza o uso de paricalcitol. Hipercalemia e/ou hiperfosfatemia contraindicam o uso de calcitriol e paricalcitol. Para níveis de PTH entre 800 e 1.500 pg/ml, ou acima de 1.500 pg/ml com contraindicação de paratireoidectomia, ou ainda para pacientes após um ano de transplante renal com PTH acima de 120 pg/ml e hipercalemiaⁱⁱ, o uso de cinacalcete está recomendado, podendo ser associado ao calcitriol e paricalcitol. Se o paciente apresentar hipocalcemia, é necessário a normalização dos níveis do cálcio para que possa ser utilizado cinacalcete.

Nos casos em que, mesmo com as medidas terapêuticas adotadas os níveis de PTH continuem acima do limite recomendado, está indicada a paratireoidectomia (PTx). De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Práticas Clínicas dos DMO-DRC de 2011 da SBN, a PTx está indicada para pacientes com PTH acima de 800 pg/ml não responsivo ao tratamento clínico, ou seja, níveis de PTH persistentemente acima de 800 pg/ml associado a uma ou mais das seguintes condições: hipercalemia e/ou hiperfosfatemia refratárias ao tratamento clínico ou que ocorra durante pulsoterapia com calcitriol ou análogos da vitamina D, mesmo em uso de quelante de P sem Ca e da redução da concentração de Ca do dialisato, calcificações

ⁱⁱ O uso em pacientes após transplante renal não consta em bula, o qual indica o uso em pacientes em diálise e com HPTS.



extraósseas ou calcifilaxia, doença óssea avançada, progressiva e debilitante que não responde ao tratamento clínico e presença de glândulas paratireoides volumosas ao ultrassom (volume > 1,0 cm³) (Sampaio e Moysés, 2011). Na proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tratamento do HPTS em Pacientes com Doença Renal Crônica da SBN não foi citado ponto de corte para indicação da PTx.

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 clara. Considerando em torno de 100.397 pacientes em diálise no ano de 2013, 10.742 pacientes estariam necessitando de PTx no Brasil. Entretanto, por ano no Brasil, estima-se que são realizadas em torno de 350 a 500 PTx (Oliveira *et al.*, 2011).

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

4. A TECNOLOGIA

PRINCÍPIO ATIVO: PARICALCITOL

O paricalcitol é um composto sintético cuja estrutura foi desenvolvida a partir da vitamina D2 natural, sendo um ativador seletivo do receptor de vitamina D destinado ao tratamento e prevenção do HPTS associado à insuficiência renal crônica.

Tipo: Medicamento.

Nome comercial: Zemlar® e SYLETYV®.

Demandante: Secretaria do Estado de São Paulo/SBN.

Fabricante: Hospira S.p.A – Itália (Zemlar®) e Intas Pharmaceuticals Ltda – Índia (SYLETYV®).

Indicação aprovada na ANVISA: Tratamento e prevenção do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) associado à insuficiência renal crônica.

Indicação proposta pela SES/SP: Tratamento e prevenção do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) associado à insuficiência renal crônica de pacientes com níveis de PTH intacto igual ou superior a 500 pg/ml, ou que necessitem de dose de calcitriol oral acima de 1



µg por sessão de diálise, ou ainda pacientes em uso de cinacalcete que apresentem hipocalcemia e/ou necessitem da associação de paricalcitol para atingir os níveis alvo de PTH.

Posologia e Forma de Administração:

Administração endovenosa. Dose inicial: 0.04 a 0.1 µg/kg (2.8 – 7 µg) por sessão de hemodiálise (3 vezes por semana) **ou** pelo cálculo: dose por sessão de hemodiálise (µg) = nível basal de iPTH (pg/ml)/80. A dose máxima administrada com segurança nos estudos clínicos foi de 40 microgramas.

Ajuste da dose: A faixa adequada atualmente aceita para os níveis de iPTH em pacientes com IRC sob hemodiálise é de não mais do que 1,5 a 3 vezes o limite superior normal não-urêmico (150-300 pg/ml para iPTH). Durante qualquer período de ajuste de dose, o cálcio e fósforo séricos devem ser monitorados mais frequentemente e, se um nível elevado de cálcio (> 11,2 mg/dL) ou de fósforo (> 6,5 mg/dL) forem observados, a dose deve ser ajustada até que estes parâmetros sejam normalizados. Se hipercalcemia ou produto Ca x P maior que 75 forem observados, a dosagem de ZEMPLAR® (paricalcitol) deverá ser imediatamente reduzida ou interrompida até que estes parâmetros sejam normalizados. A seguir, ZEMPLAR® (paricalcitol) deve ser reiniciado a uma menor dose. As doses poderão ser diminuídas quando os níveis de PTH começarem a diminuir em resposta à terapia. Assim a dosagem incremental deve ser individualizada. Se uma resposta satisfatória não for observada, a dose poderá ser elevada em 2 a 4 µg, a intervalos de duas a quatro semanas. Se, em qualquer momento, o nível de iPTH diminuir para menos de 150 pg/ml, a dosagem de ZEMPLAR® (paricalcitol) deve ser diminuída.

Populações especiais

Idosos: a farmacocinética de paricalcitol não foi estudada em pacientes idosos com idade superior a 65 anos.

Crianças: a farmacocinética de paricalcitol não foi estudada em pacientes com idade inferior a 18 anos.

A administração crônica de paricalcitol pode expor os pacientes ao risco de hipercalcemia, à elevação do produto Ca x P e à calcificação metastática.

Preço máximo de venda ao governo:

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)
Solução injetável, caixa com 5 ampolas de 1 ml com 5,0 µg/ml	R\$ 113,97 (SYLETIVV®) R\$ 123,88 (Zemplar®)



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.

Tipo: Medicamento.

Nome comercial: Mimpara®.

Demandante: Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda/Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda e Secretaria do Estado de São Paulo/SBN.

Fabricante: Patheon Inc.- Canadá.

Indicação aprovada na ANVISA: Tratamento de HPTS em pacientes com doença renal 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:

- Bergamo/Amgen: Tratamento de HPTS severo, PTH acima de 800 pg/ml, em pacientes com doença renal em estágio 5, submetidos à diálise.

- SES/SP: Para pacientes com níveis de PTH entre 800 e 1.500 pg/ml, ou acima de 1.500 pg/ml com contra-indicação de paratireoidectomia, ou ainda para pacientes após um ano de transplante renal com PTH acima de 120 pg/ml e hipercalemiaⁱⁱⁱ.

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.

Patente: Análise de pedido de patente em andamento.

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 proposto para incorporação:

Apresentação	Preço proposto para a incorporação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)
Mimpara 30 mg (caixa com 30 comprimidos)	430,46 com ICMS 18% (352,97 sem ICMS)	R\$ 369,96

ⁱⁱⁱ O uso em pacientes após transplante renal não consta em bula, o qual indica o uso em pacientes em diálise e com HPTS.



5. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Essa seção analisará as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos medicamentos paricalcitol e cinacalcete para hiperparatireoidismo secundário em pacientes em diálise, refratários ao tratamento convencional ofertado pelo SUS. Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se no quadro 3.

População	Hiperparatireoidismo secundário à DRC / estágio 5 (pacientes em diálise) refratários à terapia convencional
Intervenção (tecnologia)	Paricalcitol e cinacalcete
Comparação	Tratamento padrão (derivados de vitamina D), cinacalcete, paricalcitol, cirurgia
Desfechos (Outcomes)	Fraturas, níveis de PTH, cálcio, fósforo, cálcio x fósforo, mortalidade, paratireoidectomia, hospitalização

Quadro 3. Pergunta estruturada para elaboração do parecer (PICO).

PERGUNTA: O uso dos medicamentos paricalcitol e cinacalcete é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC, refratários à terapia convencional, quando comparado ao tratamento padrão disponível (derivados de vitamina D e cirurgia) no SUS?

Foi realizada uma única busca sistematizada para selecionar estudos referentes a ambos os medicamentos na base de dados MEDLINE, com seleção do período entre janeiro de 2013 até 04 de março fevereiro de 2015, visto que se trata de uma atualização das buscas realizadas nos relatórios anteriores^{iv, v}. Essa busca recuperou 73 artigos, dos quais 71 foram excluídos por se tratarem de outras questões relacionadas ao HPTS, revisões narrativas, população alvo diferente, outros desfechos, entre outros. Ao fim, foram selecionados 2 artigos, sendo 1 referente ao cinacalcete, nenhum sobre o paricalcitol e um estudo *head-to-head* comparando

^{iv} http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Paricalcitol_HPTS_74.pdf

<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Cinacalcete-HPTS-FINAL.pdf>

^v Termos da busca no *Medline*: Secondary hyperparathyroidism OR Renal Osteodystrophy AND (((Calcimimetic OR cinacalcet OR Sensipar OR AMG 073 OR KRN 1493 OR AMG073 OR cinacalcet hydrochloride OR alpha-methyl-N-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propyl)-1-naphthalenemethanamine, (alphaR)-hydrochloride)) OR ((paricalcitol OR (19-nor-1alpha,25-dihydroxyvitamin D2) OR (19-nor-1,25-(OH)2D2) OR Zemplar OR (Abbott brand of paricalcitol))). Critérios de exclusão: estudos com 100 pacientes ou menos; estudos sem grupo controle; estudos de extensão.



os dois medicamentos. Assim, serão analisados os novos estudos selecionados e os estudos já incluídos na análise anterior, comentados em maior detalhe nos seguintes tópicos.

5.1. Evidência Clínica

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS PARA O PARICALCITOL

Em 2013, para a avaliação da incorporação do paricalcitol no SUS foram avaliados os seguintes estudos: 3 estudos observacionais que avaliaram os desfechos hospitalização e mortalidade (Teng *et al.*, 2003; Dobrez *et al.*, 2004; Tentori *et al.*, 2006), dois estudos clínicos (Sprague *et al.*, 2003; Lund *et al.*, 2010) e uma revisão sistemática (Palmer *et al.*, 2013). Na busca sistematizada atual não foi encontrado nenhum novo estudo clínico que atendesse ao PICO definido. Assim, serão analisados os estudos citados, com exceção do estudo de Lund e col. que incluiu menos de 100 pacientes - critério de exclusão utilizado na busca sistematizada realizada. Segue quadro com principais resultados dos estudos avaliados (Quadro 4).



ESTUDO	DESENHO	PACIENTE	DESFECHO	COMPARADOR	RESULTADO
Sprague <i>et al.</i> , 2003	-Estudo multicêntrico de fase III, duplo-cego, randomizado - Objetivo: comparar efetividade e segurança do PIV com CIV em HPTS - 32 semanas	- pacientes em hemodiálise 3 vezes por semana (estágio 5) há ≥6 meses - PTH ≥250 pg/ml ou ≥ 300 pg/ml se virgem de terapia com de vit. D - Ca≤11.5 mg/dL - Ca x P >70 - 263 pacientes: 130 no grupo PIV e 133 no grupo CIV - média de PTH (pg/ml) e de idade Grupo PIV: 648±30.5 / 56.7±15.5 Grupo CIV: 675±35.0 / 56.6±14.3 - permitido uso de quelantes de fósforo (carbonato ou acetato de cálcio); sevelamer não estava disponível na época.	- Redução em 50% na média do PTH - níveis de Ca, P e produto CaxP	- Calcitriol	<ul style="list-style-type: none"> ✓ PTH - redução de 50% atingida na média do PTH na semana 15 com PIV e 23 com CIV - Mediana de dias para atingir a redução: 87 dias com PIV e 108 dias com CIV (P=0.025) ✓ Fósforo - Hiperfosfatemia: incidência comparável entre os dois grupos ✓ Hipercalcemia e/ou elevação do produto CaxP (>75) - pelo menos uma vez durante o tratamento: 68% CIV e 64% PIV; P= 0.519 - pelo menos duas vezes consecutivas: 50% CIV e 38% PIV; P= 0.034 -hipercalcemia pelo menos 2 vezes consecutivas e/ou elevação do produto CaxP (>75) pelo menos um período de 4 coletas consecutivas: CIV 33% e PIV 18%; P= 0.008 ✓ Perfil de segurança entre os dois grupos comparável
Teng <i>et al.</i> , 2003	- Coorte - 3 anos	- pacientes em hemodiálise e em uso exclusivo de análogo de vitamina D injetável após o início do estudo - 67.399 pacientes	- taxa de mortalidade - Ca, P, PTH	- calcitriol	<ul style="list-style-type: none"> - razão das taxas de mortalidade: 0.81 (0.78 – 0.85; P<0.001) - razão das taxas de mortalidade após análise ajustada: 0.84 (0.79 – 0.90; P<0.001) - Ca após 12 meses: aumento de 6.7% e 8.2% nos grupos PIV e CIV respectivamente (P<0.001) - P após 12 meses: aumento de 11.9% e 13.9% nos grupos PIV e CIV respectivamente (P<0.001) - PTH após 12 meses: redução de 15% e 5% nos grupos PIV e CIV respectivamente (P<0.001)
Dobrez <i>et al.</i>	Estudo observacional	- 11.443 pacientes ≥ 18 anos	- hospitalizações	- calcitriol	- grupo que iniciou com paricalcitol teve (p<0.0001):



<i>al., 2004</i>	retrospectivo	- hemodiálise no mínimo por 60 dias - pelo menos 10 doses de terapia com vitamina D (calcitriol, paricalcitol e doxercalciferol)	por todas as causas - dias em hospital por todas as causas - risco de 1ª hospitalização após início de terapia com vit D	- doxercalciferol	- 6.84 menos dias/ano hospitalização - 0.642 menos admissão/ano em hospital - 14% menos risco para primeira hospitalização que o grupo calcitriol
Tentori <i>et al., 2006</i>	- Coorte - 3 anos e 7 meses - mediana de acompanhamento: 37 semanas	- pacientes em hemodiálise, ≥ 20 anos - 14.967 pacientes	- taxa de mortalidade - razão de risco para mortalidade por todas causas - Ca, P, PTH	- calcitriol e doxercalciferol	- taxa de mortalidade CIV: 19.2 (18.2-21.1) PIV: 15.3 (13.6-16.9) Doxercalciferol: 15.4 (13.6-17.1) - Razão de risco (HR) para mortalidade por todas causas nos pacientes que receberam análogo de vitamina D Modelo não ajustado: mortalidade por todas causas estatisticamente menor entre pacientes que receberam paricalcitol e doxercalciferol vs calcitriol (doxercalciferol 0.80 e paricalcitol 0.78; P<0.05) Modelo ajustado: HR para paricalcitol e doxercalciferol vs calcitriol não diferentes estatisticamente (doxercalciferol 0.95 (0.77-1.18); paricalcitol 0.95 (0.79-1.13)). Análise por intenção de tratar: HRs menor para pacientes tratados com paricalcitol e doxercalciferol vs calcitriol, mas diferença não estatisticamente significativa em modelos ajustados por valores laboratoriais.
Palmer <i>et al., 2013</i>	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados de compostos de vitamina D novos e estabelecidos comparados entre si ou com placebo/não tratamento	- 2.773 pacientes em diálise (estágio 5)	Níveis de PTH, Ca, P	- Análogos de vitamina D - placebo	Os novos compostos de vitamina D, incluindo o paricalcitol, não podem ser considerados superiores aos tratamentos existentes, pois não há informações suficientes para determinar o efeito menos calcêmico ou não calcêmico em relação ao calcitriol ou alfalcidol.

Quadro 4. Resumo dos principais parâmetros e resultados dos estudos em análise para avaliação da incorporação do medicamento paricalcitol. PIV: paricalcitol intravenoso; CIV: calcitriol intravenoso; Ca: cálcio; P: fósforo; produto CaP: produto cálcio x fósforo; iPTH: PTH intacto; HR: *hazard ratio*.



1. *Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism* (Sprague et al., 2003)

Estudo multicêntrico de fase III, duplo-cego, randomizado cujo objetivo foi comparar a efetividade e segurança do paricalcitol intravenoso *versus* calcitriol intravenoso em 236 pacientes com hiperparatireoidismo secundário e em terapia de substituição renal – hemodiálise. O desfecho primário avaliado foi a redução em 50% da média dos níveis de PTH em relação aos níveis de PTH iniciais para cada grupo. Hipercalcemia e elevação do produto CaxP foram os desfechos de segurança avaliados. A média de PTH no grupo intervenção foi de 648 ± 30.5 pg/ml e no grupo controle 675 ± 35.0 pg/ml.

Resultados e conclusões do estudo

- ✓ Pacientes no grupo paricalcitol tiveram uma redução mais rápida dos níveis de PTH, e permaneceram mais dias nos níveis adequados de PTH.
- ✓ Não foi demonstrada diferença entre os grupos em relação ao desfecho incidência única de hipercalcemia e/ou produto CaxP. Justificativa do estudo: mais provável ocorrer hipercalcemia e/ou elevação do produto CaxP quando os níveis de PTH caem rapidamente e/ou quando o nível de PTH fica abaixo dos limites adequados. Esse desfecho não refletiria a significância clínica da manutenção global dos níveis de PTH adequados. O desfecho secundário hipercalcemia pelo menos duas vezes consecutivas e/ou elevação do produto CaxP (>75) pelo menos um período de 4 coletas consecutivas pode ser mais significante clinicamente.
- ✓ No geral, pacientes tratados com paricalcitol tiveram significativamente menos episódios de hipercalcemia e/ou elevação do produto CaxP comparados com os pacientes tratados com calcitriol.
- ✓ Estudo que avaliou o paricalcitol em pacientes resistentes ao calcitriol observou que a proporção 1:3 (calcitriol/paricalcitol) pode também ser efetiva em reduzir o PTH, entretanto com menos efeito hipercalcêmico quando comparada à proporção utilizada no estudo de 1:4.

Considerações ao estudo

- ✓ Níveis de corte de cálcio e produto CaxP: no estudo foram utilizados os níveis 11.5 mg/dL and $75 \text{ mg}^2/\text{ml}^2$, respectivamente. Níveis atuais: 10,2 mg/dL e $55 \text{ mg}^2/\text{ml}^2$, respectivamente.
- ✓ O estudo não demonstrou diferença entre os grupos em relação ao desfecho incidência única de hipercalcemia e/ou produto CaxP.



- ✓ Nível de PTH é um marcador substituto de doença óssea. Seriam necessários estudos adicionais para confirmar vantagem em parâmetros clínicos com o uso do paricalcitol em relação ao calcitriol.

II. *Survival of Patients Undergoing Hemodialysis with Paricalcitol or Calcitriol Therapy* (Teng et al., 2003)

Coorte de acompanhamento por 3 anos de pacientes em hemodiálise há longo tempo que receberam exclusivamente formulação injetável de análogo de vitamina D. Foram acompanhados ao todo 67.399 pacientes, 29.021 no grupo paricalcitol e 38.378 no grupo calcitriol. O objetivo do estudo foi comparar a taxa de sobrevida (pura e ajustada) em 36 meses dos pacientes acompanhados. A taxa de mortalidade foi padronizada para cada centro de diálise para ajustar a variação em sobrevida entre os centros. A taxa de mortalidade foi considerada como o número de pessoas que morreram durante o estudo dividido pelo número de pessoas por ano de observação.

Resultados e conclusões

- ✓ Razão das taxas de mortalidade não ajustada: 0.81 (0.78 – 0.85; $P < 0.001$)
- ✓ Taxa de mortalidade por causas específicas:
 - causa cardiovascular: grupo paricalcitol 0.106 por pessoa/ano e grupo calcitriol 0.128 por pessoa/ano.
 - por infecção: grupo paricalcitol 0.016 por pessoa/ano e grupo calcitriol 0.021 por pessoa/ano.
- ✓ Razão das taxas de mortalidade após análise ajustada: 0.84 (0.79 – 0.90; $P < 0.001$)
- ✓ Análise estratificada: 28 de 42 estratos conferiu benefício de sobrevida ao grupo paricalcitol.
- ✓ Avaliação após 12 meses:
 - Maior redução de PTH no grupo paricalcitol ($P < 0.001$)
 - Menor aumento de P e Ca no grupo calcitriol ($P < 0.001$)

Pacientes que receberam paricalcitol apresentaram uma vantagem estatisticamente significativa em sobrevida em relação àqueles que receberam calcitriol. São necessários estudos randomizados prospectivos para confirmar esses resultados.

Considerações ao estudo

Diferenças no *baseline* (tempo de diálise, hipertensão, raça). 14.862 pacientes que usavam calcitriol passaram a receber paricalcitol, e 1.621 que usavam paricalcitol, passaram a



utilizar calcitriol. Não há a justificativa para mudança de grupo, e quais as condições dos pacientes no momento de migração.

III. *Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings (Dobrez et al., 2004)*

Estudo observacional com o objetivo de avaliar a relação entre os tratamentos de HPTS com calcitriol, paricalcitol e doxercalciferol e hospitalização. Foi realizada avaliação retrospectiva de dados provenientes de bancos de dados e prontuários de 11.443 pacientes \geq 18 anos, em hemodiálise no mínimo por 60 dias e que receberam pelo menos 10 doses de vitamina D (calcitriol, paricalcitol e doxercalciferol). Foram avaliados os efeitos da vitamina D em relação ao: total de número de hospitalizações por todas as causas, total de número de dias em hospital por todas as causas e risco de primeira hospitalização após início de terapia com vitamina D.

As hospitalizações foram identificadas por ausência documentada a partir da clínica de diálise e o total de dias foi considerado a quantidade de dias entre ausência e retorno (+1 dia). Hospitalizações por: infecções, neoplasmas, anemia, cardiovascular, inflamação não infecciosa, neuropatias, desordens do tecido ósseo ou conectivo, fraturas, desordens lipídicas, deficiência de vitamina D, calcifilaxia e cristalopatias.

O grupo que iniciou o tratamento com paricalcitol apresentou maior taxa de comorbidades e mais mulheres no *baseline* (com diferenças estatísticas significantes).

Resultados e conclusão

- ✓ Análise multivariada (por intenção de tratar): grupo que iniciou com paricalcitol teve 6.84 menos dias/ano hospitalização, 0.642 menos admissão/ano em hospital e 14% menos risco para hospitalização que o grupo calcitriol ($p < 0.0001$).

Considerações ao estudo

O grupo calcitriol era composto por maior número de homens, a média do valor de PTH foi menor e mais pacientes apresentavam PTH abaixo de 150 pg/ml; os *guidelines* não recomendam administrar análogo de vitamina D em paciente com PTH inferiores a esse valor; a presença de diabetes foi diferente entre os grupos.



IV. ***Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs (Tentori et al., 2006)***

Coorte com o objetivo de avaliar a relação entre análogos de vitamina D (calcitriol, paricalcitol e doxercalciferol) e mortalidade em 7.731 pacientes em hemodiálise. 3212 pacientes utilizaram calcitriol, 2087 paricalcitol e 2432 doxercalciferol.

Resultados e conclusões do estudo

- ✓ Taxa de mortalidade maior entre pacientes com calcitriol (*versus* paricalcitol $P < 0.0001$ e vs doxercalciferol $P = 0.0003$):
 - calcitriol: 19.6 (18.2-21.1); paricalcitol: 15.3 (13.6-16.9); doxercalciferol: 15.4 (13.6-17.1).
- ✓ Curva de sobrevida (Kaplan-Meier): pacientes tratados com calcitriol tiveram pior sobrevida comparados ao paricalcitol e doxercalciferol ($p < 0.0001$), os quais tiveram curva similar.
- ✓ Razão de risco (HR) para mortalidade por todas causas na análise por intenção de tratar: mortalidade virtualmente idêntica entre paricalcitol e doxercalciferol com HRs de 0.95 a 1.03. HRs menor para pacientes tratados com paricalcitol e doxercalciferol vs calcitriol, mas diferença não estatisticamente significativa em modelos ajustados por valores laboratoriais.
- ✓ Ca, P, PTH: subgrupo de pacientes que receberam análogo de vitamina D e foram acompanhados por pelo menos 90 dias ou mais. Os 3 grupos tiveram um aumento nos valores de Ca, P e PTH no primeiro mês, sendo que o grupo calcitriol teve uma média de aumento de cálcio maior comparado aos demais (8.2% vs 5.7%; $p < 0.0001$). Após 3 meses de avaliação o grupo calcitriol teve nível de cálcio menor (pois tinha nível menor no *baseline*) e após 6 meses os 3 grupos apresentaram valores similares de cálcio. Os níveis de PTH diminuíram similarmente entre os 3 grupos.

Os autores sugerem que a vantagem de sobrevida dos pacientes tratados com paricalcitol em relação aos tratados com calcitriol relatada por *Teng* (Teng, Wolf et al., 2003) pode ser significativamente menor, pois no modelo ajustado por importantes covariáveis, o risco de mortalidade não foi estatisticamente diferente. Diferenças nos padrões de cuidado e na composição racial podem ter contribuído para menor diferença. Os autores consideram necessário estudo clínico randomizado prospectivo para confirmar os achados.



Considerações ao estudo

- ✓ Análise retrospectiva, possíveis vieses de seleção (PTH baixo no grupo calcitriol pode ter contribuído para o aumento do risco de mortalidade).

V. *Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis* (Palmer *et al.*, 2013)

Revisão sistemática da Cochrane com o objetivo de avaliar os efeitos dos compostos de vitamina D em desfechos clínicos, bioquímicos e ósseo em pessoas com doença renal crônica e em diálise. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, num total de 60 estudos que envolveram 2.773 pacientes com doença renal crônica estágio 5. Foram avaliados estudos de compostos de vitamina D novos e estabelecidos comparados entre si ou com placebo/não tratamento. Também foram avaliadas comparações de diferentes rotas e doses de compostos de vitamina D.

Foi incluído um único estudo comparando calcitriol injetável com paricalcitol injetável (Sprague, Llach *et al.*, 2003). A revisão confirma o efeito de redução do PTH pelos compostos de vitamina D e o aumento de risco de hipercalcemia e hiperfosfatemia quando comparados ao placebo. Não foram encontradas evidências de superioridade dos novos compostos de vitamina D sobre os estabelecidos (calcitriol ou alfacalcidol) para nenhum desfecho avaliado nos estudos que os compararam diretamente, tanto para desfechos clínicos ou níveis séricos de cálcio e fósforo. A revisão conclui que os novos compostos de vitamina D não podem ser considerados superiores aos tratamentos existentes, pois não há informações suficientes para determinar o efeito menos calcêmico ou não calcêmico em relação ao calcitriol ou alfacalcidol. São necessários estudos clínicos randomizados adequados para avaliar os efeitos clínicos desses compostos, tais como fratura, mortalidade, necessidade de paratireoidectomia.

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS PARA O CINACALCETE

Na documento submetido pela empresa Amgen são descritos estudos que embasam a solicitação de incorporação do medicamento cinacalcete. Inicialmente são comentados alguns estudos clínicos e observacionais, e em seguida foi realizada uma revisão sistemática que incluiu apenas estudo clínicos. Os estudos apresentados pelo demandante foram avaliados pela CONITEC quanto ao alinhamento ao PICO e aos critérios de inclusão e exclusão definidos. Assim, o quadro 4 sumariza os estudos encaminhados pelo demandante que serão considerados na presente avaliação.



Na avaliação de incorporação do cinacalcete ocorrida em 2013, foram avaliados os seguintes estudos pela CONITEC: 3 metanálises (Zhang *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2013; Palmer *et al.*, 2013); 1 estudo clínico randomizado, duplo cego e multicêntrico - EVOLVE (Chertow, *et al.*, 2012) e um estudo observacional que avaliou o desfecho sobrevida (Block *et al.*, 2010). Na busca realizada para atualização daquela demanda finalizada em 2013, foi selecionada adicionalmente uma revisão sistemática recente da Cochrane (Ballinger *et al.*, 2014). Segue quadro com estudos que serão analisados pela Conitec com as respectivas justificativas (Quadro 5).

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	INCLUÍDO PELO DEMANDANTE	AValiação PELA CONITEC	JUSTIFICATIVA
18 estudos clínicos da revisão de Palmer e col. e Ballinger e col. (Palmer <i>et al.</i> , 2013; Ballinger <i>et al.</i> , 2014)	Estudos clínicos	Sim	Não	Não serão avaliados separadamente pois estão incluídos nas metanálises que serão analisadas.
Arenas <i>et al.</i> , 2007 Portoles <i>et al.</i> , 2008	Estudos clínicos	Sim	Não	Estudos com tamanho amostral inferior a 100 pacientes.
Moe, <i>et al.</i> , 2005a Sprague <i>et al.</i> , 2009 Sterrett <i>et al.</i> , 2007 Moe <i>et al.</i> , 2005b Frazão <i>et al.</i> , 2011 Cunningham <i>et al.</i> , 2005 Locatelli <i>et al.</i> , 2006	Diversos	Sim	Não	Estudos de extensão, análises <i>post hoc</i> , análises de subgrupos de estudos primários.
Debelle <i>et al.</i> , 2013	Estudo observacional	Sim	Não	Estudo sem grupo controle.
Martin <i>et al.</i> , 2005	Estudo clínico	Sim	Não	O desfecho avaliado foi a medição de PTH intacto e bio-intacto.
Block, <i>et al.</i> , 2010	Estudo observacional	Sim	Sim	O estudo será analisado em função da importância do desfecho avaliado (mortalidade).
EVOLVE - Chertow, <i>et al.</i> , 2012	Estudo clínico duplo-cego randomizado multicêntrico	Sim	Não	O estudo já está incluído nas revisões de Palmer e col. (2013) e Ballinger e col. (2014) (Palmer <i>et al.</i> , 2013; Ballinger <i>et al.</i> , 2014) e não será avaliado isoladamente.
Zhang <i>et al.</i> , 2012	Metanálise	Sim	Não	Essa revisão sistemática não será avaliada pois a maioria dos estudos aí incluídos foram analisados pelas revisões sistemáticas mais recentes de Palmer e col. (2013) e Ballinger e col. (2014) (Palmer <i>et al.</i> , 2013; Ballinger <i>et al.</i> , 2014) ^{vi} .
Li <i>et al.</i> , 2013	Metanálise	Sim	Não	Essa revisão sistemática não será avaliada pois a maioria dos estudos aí incluídos foram analisados pelas revisões sistemáticas mais recentes de Palmer e col. (2013) e Ballinger e

^{vi} Dois estudos da revisão de Zhang e col. não estão incluídos nas revisões sistemáticas mais recentes de Palmer e col. (2013) e Ballinger e col. (2014), porém não serão avaliados por conta do desfecho utilizado que compara tipos de medição de PTH no estudo de Martin e col. (2005) e o outro por se tratar de um estudo de extensão do estudo de Block e col. (2004) já incluídos nas revisões sistemáticas supracitadas (Block *et al.*, 2004; Martin *et al.*, 2005; Sterrett *et al.*, 2007; Palmer *et al.*, 2013; Ballinger *et al.*, 2014).



				col. (2014) (Palmer <i>et al.</i> , 2013; Ballinger et al, 2014) ^{vii} .
Palmer <i>et al.</i> , 2013	Metanálise	Sim	Sim	Metanálise que inclui 18 estudos clínicos para avaliação do cinacalcete.
Ballinger <i>et al.</i> , 2014	Revisão sistemática	Não	Sim	Revisão recente ainda não avaliada pela Conitec.

Quadro 5. Estudos que serão analisados pela CONITEC e justificativa para aqueles que não serão analisados.

I. *Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients (Block 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 sobrevida. Foram coletados dados de coortes, com a avaliação de 19.186 pacientes, sendo que 5.976 receberam cinacalcete por mais de 26 meses. O grupo controle foi composto por pacientes com HPTS que não receberam cinacalcete.

Resultados e conclusão

✓ 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.

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

II. *Cinacalcet in Patients with Chronic Kidney Disease: A Cumulative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (Palmer et al., 2013)*

Trata-se de uma revisão sistemática que avaliou estudos clínicos randomizados que compararam cinacalcete + terapia padrão *versus* placebo + terapia padrão, tendo analisado 18 estudos e 7.446 pacientes. O diferencial desse estudo em relação às metanálises anteriores foi a inclusão do maior estudo com cinacalcete, o EVOLVE - *Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy*

^{vii} Dois estudos da revisão de Li e col. não estão incluídos nas revisões sistemáticas mais recentes de Palmer e col. (2013) e Ballinger e col. (2014), porém não serão avaliados visto que o estudo de Moe e col. (2005) realizou análise de 3 estudos clínicos já incluídos nas revisões supracitadas e o segundo consistiu em um estudo de extensão do estudo de Block e col. (2004) já incluído nas revisões sistemáticas supracitadas (Block et al, 2004; Moe, *et al.*, 2005b; Sterrett *et al.*, 2007; Palmer *et al.*, 2013; Ballinger et al, 2014).



to Lower CardioVascular Events (3.883 pacientes em 22 países) (Chertow *et al.*, 2012). Além disso, o estudo de Palmer *et al.* considerou, dentre outros, um desfecho importante que não havia sido avaliado por outras metanálises, a paratireoidectomia.

Resultados e conclusão

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]). Quanto aos eventos indesejáveis, houve aumento de hipocalcemia (6.98 [5.10–9.53]), náusea (2.02 [1.45–2.81]), e vômito (1.97 [1.73–2.24]).

III. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients (Review) (Ballinger *et al.*, 2014)

Essa revisão sistemática da Cochrane consiste em atualização de uma revisão sistemática sobre a temática realizada em 2006. Com exceção do autor principal, os demais estão incluídos entre os autores da revisão sistemática de Palmer e col. comentada acima (Palmer *et al.*, 2013). Foram incluídos 18 estudos clínicos randomizados (7.446 pacientes) que avaliaram o tratamento com cinacalcete em adição à terapia padrão em comparação a nenhum tratamento ou placebo mais terapia padrão.

Características dos estudos clínicos

Todos estudos incluídos avaliaram o uso de cinacalcete em adição à terapia convencional (compostos de vitamina D e quelantes de fósforo) em comparação a placebo ou terapia convencional ou ambos. A dose utilizada de cinacalcete foi de 30 a 180 mg/dia, visando reduzir PTH ou atingir PTH de 300 pg/ml. Dentre os 18 estudos, 16 compreenderam 6.988 participantes com estágio 5 de DRC e em diálise (15 estudos com pacientes em hemodiálise e 1 com pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal) e 2 estudos avaliaram 458 participantes com nível 3 a 5 de DRC. A duração de acompanhamento dos estudos variou de 8 dias a 21.2 meses (mediana de 6.5 meses). A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada e o resultado apontou que não há heterogeneidade entre eles.

O estudo com maior peso nos resultados encontrados foi o EVOLVE (*Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events*/ Avaliação da terapia com cinacalcete na redução de eventos cardiovasculares), um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado e controlado, desenhado para avaliar se o uso de cinacalcete comparado com placebo (em terapia convencional com quelantes de fosfato e/ou vitamina D) reduziria o risco de morte ou



eventos cardiovasculares não fatais em pacientes com HPTS moderada a severa em diálise (PTH \geq 300 pg/ml). Foram incluídos 3883 pacientes em 22 países incluindo da América Latina, da Europa, Estados Unidos, Canadá, Rússia e Austrália. A mediana dos níveis de PTH foi de 695 pg/ml e 690 pg/ml no grupos tratamento e controle, respectivamente (PTH de 900 a 1.200 pg/ml – 550 pacientes e PTH acima de 1.200 pg/ml – 831 pacientes) e a média de tempo de exposição ao cinacalcete foi de 21,2 meses. De acordo com o demandante, esse estudo apresentou algumas limitações que comprometeram o resultado final, tais como: descontinuação do uso do medicamento maior do que a prevista, uso de cinacalcete comercial por pacientes no grupo controle e desequilíbrio na idade entre os grupos no *baseline* (Chertow *et al.*, 2012).

Qualidade das evidências

Com base no GRADE, as evidências para uso de cinacalcete em adultos com estágio 5 de DRC em diálise para os desfechos mortalidade, PTx e hipocalcemia apresentaram qualidade das evidências (16 estudos) de nível alto, ou seja, é muito improvável que futuras pesquisas alterem a confiança nas estimativas de efeitos apresentadas nesse estudo (Figuras 1 e 2). O Laboratório Amgen participou da autoria ou da análise de mais de 80% dos estudos disponíveis para avaliar cinacalcete, o que sugere um potencial de superestimação dos benefícios do tratamento encontrados nos estudos.



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ACHIEVE Study 2008	?	?	●	●	●	●	●
ADVANCE Study 2010	?	?	●	?	●	●	●
Akiba 2008	●	?	●	●	●	●	●
Block 2004a	?	?	●	?	●	●	●
Charytan 2005	?	●	●	?	●	●	●
Chonchol 2009	?	●	●	?	●	●	●
El Shafey 2011	?	?	●	?	●	●	●
EVOLVE study 2007	?	●	●	●	●	●	●
Fukagawa 2008	●	?	●	?	●	●	●
Goodman 2000	?	?	●	?	●	●	●
Goodman 2002	?	?	●	?	●	●	●
Harris 2004	?	?	●	?	●	●	●
MPACT BHPT Study 2012	?	●	●	?	●	●	●
Lindberg 2003	?	?	●	?	●	●	●
Lindberg 2005	●	●	●	?	●	●	●
Malluche 2008	●	●	●	?	●	●	●
OPTIMA Study 2008	?	?	●	?	●	●	●
Quarles 2003a	?	●	●	?	●	●	●

Figura 1. Sumário do risco de viés de cada estudo clínico incluído na revisão sistemática.

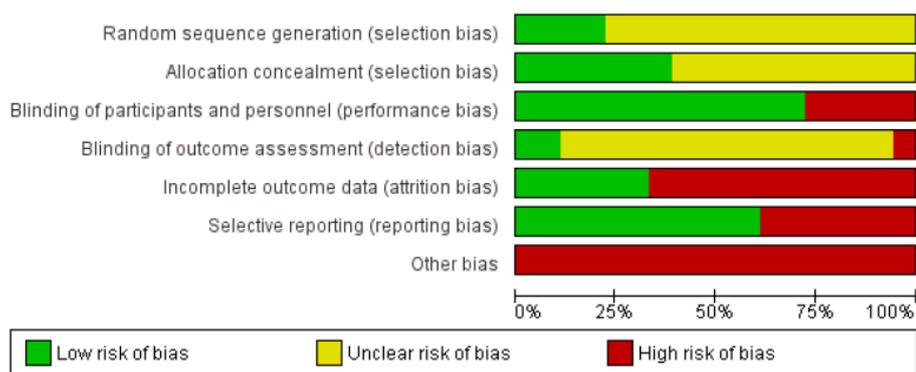


Figura 2. Sumário do risco de viés do conjunto de estudos clínicos incluídos na revisão sistemática.

Resultados

Os resultados encontrados são os mesmos da revisão de Palmer e colaboradores (Palmer *et al.*, 2013) e estão compilados no quadro 6. 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, aumento de hipocalcemia (6.98 [5.10–9.53]), náusea (2.02 [1.45–2.81]), e vômito (1.97 [1.73–2.24]) (Gráficos 1, 2 e 3).

DESFECHO	Pacientes (nº estudos)	RESULTADO
Mortalidade por todas causas	6893 (14)	RR 0.97, CI 0.89 a 1.05
Mortalidade por causa CV	4542 (7)	RR 0.67, CI 0.16 a 2.87
PTx	4893 (5)	RR 0.49, CI 0.40 a 0.59
Hipercalcemia	4662 (4)	RR 0.23, CI 0.05 a 0.97
Hipocalcemia	6415 (12)	RR 6.98, CI 5.10 a 9.53
Náusea	6450 (12)	RR 2.02, CI 1.45 a 2.81
Vômito	6323 (9)	RR 1.97, CI 1.73 a 2.24
PTH	2853 (11)	RR 3.06, CI 1.89 a 4.98
Cálcio	1556 (7)	MD -0.87 mg/ml, CI -0.96 a -0.77
Fósforo	2300 (8)	MD -0.23 mg/ml, CI -0.58 a 0.12

Quadro 6. Resultados dos achados para os principais desfechos (IC 95%) para pacientes com estágio 5 de DRC e em diálise.

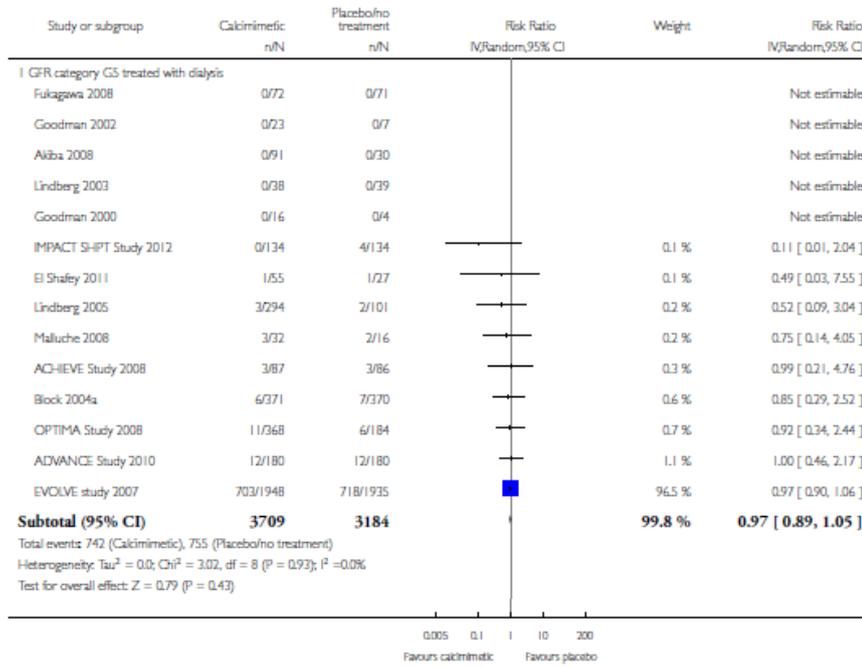


Gráfico 1. Comparação cinacalcete *versus* placebo/nenhum tratamento para o desfecho todas causas de mortalidade.

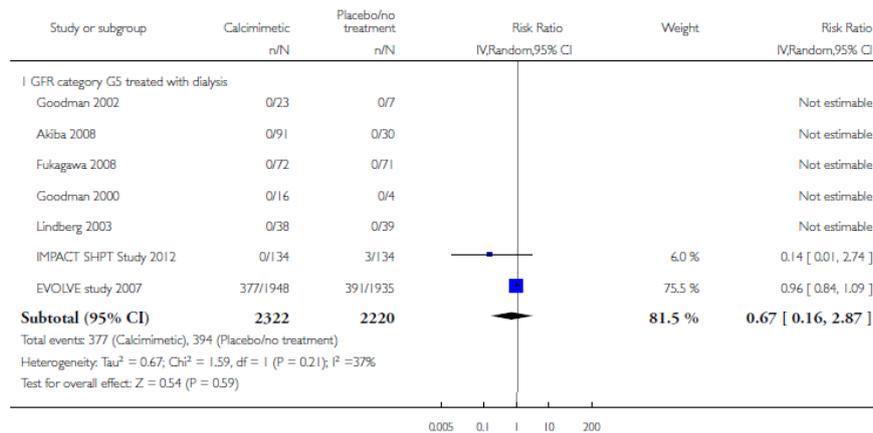


Gráfico 2. Comparação cinacalcete *versus* placebo/nenhum tratamento para o desfecho mortalidade por causa cardiovascular.

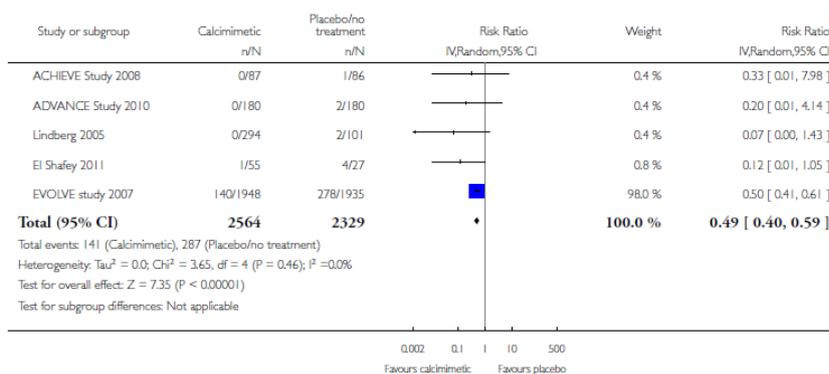


Gráfico 3. Comparação cinacalcete *versus* placebo/nenhum tratamento para o desfecho PTx.

Conclusão e considerações aos resultados encontrados

Em pacientes adultos com nível 5 de DRC e em diálise, o uso de cinacalcete (30 a 180 mg/dia) teve pouco ou nenhum efeito na mortalidade por todas causas, efeitos imprecisos em mortalidade por causa cardiovascular, preveniu PTx cirúrgica e hipercalcemia, mas aumentou a ocorrência de hipocalcemia, náusea e vômito. Em relação aos parâmetros bioquímicos, cinacalcete diminuiu os níveis de PTH e de cálcio, mas teve pouco ou nenhum efeito nos níveis de fósforo.

Os autores da revisão sistemática ressaltam que os estudos disponíveis sobre cinacalcete investigaram seu uso como terapia de “rotina” ou como “primeira linha” em pacientes com níveis altos de PTH. Assim, os estudos não avaliaram a possibilidade de que o cinacalcete possa melhorar os desfechos quando utilizado para tratamento de níveis elevados de PTH resistentes a outras terapias utilizadas na rotina de tratamento. Assim, acreditam que deva haver cautela para o grupo de pacientes refratários ao tratamento de rotina visto que os estudos disponíveis para esta abordagem terapêutica com cinacalcete não estão disponíveis e, em particular, os resultados e os eventos adversos comparando PTx *versus* cinacalcete não estão disponíveis.

Consideram ainda que o estudo traz evidências adicionais para desfechos ao nível dos pacientes, além dos desfechos substitutos de eficácia, como níveis de PTH e de cálcio. Assim, nos estudos avaliados, a despeito da melhora nos níveis de PTH e cálcio, mortalidade não é reduzida e os efeitos na mortalidade cardiovascular são incertos, sugerindo que esses parâmetros bioquímicos não são suficientemente comprovados de serem *proxies* válidos de desfechos duros no estudo de novos agentes em DRC.



EVIDÊNCIA CLÍNICA PARA O PARICALCITOL *VERSUS* CINACALCETE

I. *IMPACT SHPT study* (Ketteler *et al.*, 2012)

Apenas um estudo clínico até o momento avaliou o uso de paricalcitol comparado ao uso de cinacalcete em pacientes com HPTS e em diálise, o *IMPACT SHPT study*. Trata-se de um estudo clínico randomizado, multicêntrico, aberto e controlado, que teve como objetivo comparar a eficácia entre ambos medicamentos em atingir o nível de PTH alvo (100-300 pg/mL) em pacientes submetidos a hemodiálise com HPTS. Foram incluídos 268 pacientes com média do PTH intacto em torno de 500 pg/ml, tratados por 28 semanas. Os 268 pacientes foram divididos em 2 estratos, um oral e um intravenoso, e cada estrato foi dividido em 2 braços:

- estrato intravenoso: paricalcitol IV *versus* cinacalcete/doxercalciferol IV
- estrato oral: paricalcitol oral^{viii} *versus* cinacalcete/alfacalcidol oral

Resultados

No estudo foi permitido o uso de cinacalcete nos braços que receberam paricalcitol caso houvesse hipercalcemia, e no total, 10 pacientes tratados com paricalcitol, 5 em cada estrato, receberam cinacalcete. No estrato intravenoso, a proporção de pacientes que atingiram PTH alvo de 150-300 pg/ml foi maior no braço paricalcitol quando comparado ao braço cinacalcete (paricalcitol: 57.7%; cinacalcete: 32.7%, $P=0.016$). No estrato oral, não houve diferença estatisticamente significativa para o mesmo desfecho (paricalcitol: 54.4%; cinacalcete: 43.4%, $P=0.260$). Foi realizada análise de sensibilidade para avaliar o efeito de confundimento do uso de cinacalcete no braço que recebeu paricalcitol, e os resultados foram equivalentes.

Em ambos estratos, paricalcitol foi associado com hipercalcemia e cinacalcete com hipocalcemia. Para a maioria dos eventos adversos, incluindo eventos sérios, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos paricalcitol e cinacalcete. Eventos cardíacos e mortes foram mais comuns nos grupos paricalcitol, embora sem diferença estatisticamente significativa.

Conclusões do estudo

Para os autores do estudo, os resultados sugerem que o tratamento utilizando paricalcitol em pacientes com HPTS e em diálise promove uma maior redução nos níveis de PTH quando comparado ao cinacalcete. Como foram incluídos participantes com PTH de 300 a

^{viii} Não há apresentação oral do medicamento paricalcitol disponível no Brasil.



800 pg/ml, os resultados podem ser aplicados a pacientes que apresentem PTH dentro dessa faixa.

Considerações ao estudo

Embora esteja descrito que houve análise por intenção de tratar, foram considerados os resultados apenas dos participantes que atingiram o período da avaliação para análise de eficácia primária.

Segue quadro 7 com os principais resultados dos estudos apresentados para os medicamentos cinacalcete e paricalcitol.



	CINACALCETE		PARICALCITOL				CINACALCETE x PARICALCITOL
Referência	Block <i>et al.</i> , 2010	Palmer <i>et al.</i> , 2013 e Ballinger <i>et al.</i> , 2014	Sprague <i>et al.</i> , 2003	Dobrez <i>et al.</i> , 2004	Teng <i>et al.</i> , 2003	Tentori <i>et al.</i> , 2006	Ketteler <i>et al.</i> , 2012
Tipo de estudo	Estudo observacional que comparou a mortalidade em pacientes com HPTS e em diálise que receberam e que não receberam cinacalcete	2 revisões sistemáticas de 18 estudos clínicos que compararam cinacalcete + terapia padrão <i>versus</i> placebo + terapia padrão	Estudo clínico randomizado, duplo cego que comparou eficácia e segurança de paricalcitol intravenoso com calcitriol intravenoso	Estudo observacional que avaliou a relação entre hospitalização e os tratamentos de HPTS com calcitriol, paricalcitol e doxercalciferol	Coorte que comparou a taxa de sobrevivência em pacientes recebendo paricalcitol intravenoso e calcitriol intravenoso	Coorte que avaliou a mortalidade em pacientes que receberam calcitriol, paricalcitol e/ou doxercalciferol	Estudo clínico randomizado, multicêntrico, aberto e controlado que avaliou paricalcitol comparado ao cinacalcete quanto à eficácia em atingir o nível de PTH alvo
Tipo de diálise	Hemodiálise	16 estudos com pacientes em diálise sendo 15 em hemodiálise e 1 misto	Hemodiálise	Hemodiálise	Hemodiálise	Hemodiálise	Hemodiálise
Níveis de PTH dos participantes no início dos estudos	- Mediana de 251.9 pg/ml - 1,8% dos pacientes com PTH acima de 600 pg/ml	- Mediana de 695 pg/ml e 690 pg/ml no grupos tratamento e controle, respectivamente - PTH de 900 a 1.200 pg/ml – 550 pacientes e PTH acima de 1.200 pg/ml – 831 pacientes	Média de 648 pg/ml no grupo tratamento e 675 pg/ml no grupo controle	Médias de 504 e 424 pg/ml no grupo paricalcitol e calcitriol, respectivamente	Médias de 496 e 413 pg/ml no grupo paricalcitol e calcitriol, respectivamente	Médias de 318 e 289 pg/ml no grupo paricalcitol e calcitriol, respectivamente	PTH entre 300 a 800 pg/ml
Hospitalização				Grupo paricalcitol apresentou 6.84 menos dias/ano hospitalização, 0.642 menos admissão/ano em hospital e 14% menos risco para hospitalização que o grupo calcitriol ^a			



Mortalidade por todas causas	HR=0.74 ^a	RR 0.97 ^{b,d}		Razão das taxas de mortalidade após análise ajustada: 0.84 ^a	Taxa de mortalidade maior entre pacientes com calcitriol de 19.6 e paricalcitol de 15.3 ^a
Mortalidade por causa cardiovascular	HR=0.76 ^a	RR 0.67 ^{b,d}			
PTx		RR 0.49 ^{a,d}			
Fratura		RR 0.52 ^{b,c}			
Redução de PTH			Mediana de 87 dias <i>versus</i> 108 dias no grupo controle para redução de 50% na média do PTH ^a	Maior redução de PTH no grupo paricalcitol ^a	
PTH na faixa alvo (100-300 pg/ml)		RR 3.06 ^{a,c}			Proporção de pacientes que atingiram PTH alvo no grupo paricalcitol de 57,7% e no cinacalcete de 32.7% ^a
Fósforo		MD -0.23 mg/ml ^c	Hiperfosfatemia sem diferença estatística	Menor aumento no grupo calcitriol ^a	
Hipercalcemia		RR 0.23 ^{a,d}	Hipercalcemia sem diferença estatística	Menor aumento no grupo calcitriol ^a	Maior associação com paricalcitol
Hipocalcemia		RR 6.98 ^{a,c}			Maior associação com cinacalcete

Quadro 7. Resumo dos principais resultados dos estudos apresentados para os medicamentos cinacalcete e paricalcitol. (a) Diferença estatisticamente significativa; (b) Diferença não estatisticamente significativa; (c) Com heterogeneidade significativa nas estimativas de efeito do tratamento entre os estudos. (d) Sem heterogeneidade significativa nas estimativas de efeito do tratamento entre os estudos.



5.2. Avaliação Econômica

AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO PARICALCITOL

A avaliação econômica do medicamento paricalcitol foi adaptada do modelo elaborado pela empresa Abbott quando da solicitação de incorporação do medicamento paricalcitol em 2013, porém, com adequações aos dados do modelo (Quadro 8). Como resultado do estudo de custo-efetividade, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ R\$ 13.961,41 por ano de vida ganho. Os dados de mortalidade foram extraídos de estudos observacionais - não há estudo clínico randomizado que tenha avaliado mortalidade e hospitalização para o tratamento com paricalcitol - o que reduz muito a credibilidade do resultado encontrado.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade
2. Tecnologia/intervenção	Paricalcitol
3. Comparador	Tratamento padrão ofertado pelo SUS – análogos da vitamina D (calcitriol oral e calcitriol IV) e quelantes de fósforo (sevelamer)
4. População-alvo	Pacientes em diálise, com PTH entre 500 e 800 pg/ml
5. Desfecho	Ano de vida ganho
6. Horizonte temporal	Tempo de vida
7. Duração de cada ciclo	1 Ano
8. Taxa de desconto	5%
9. Perspectiva	SUS
10. Modelo	Markov (figura 3)
11. Tipos de custos	Diretos: aquisição de medicamentos, hospitalização, diálise, PTx
12. Origem dos dados econômicos	Custos dos medicamentos: Departamento de Assistência Farmacêutica e CMED/PMVG Custo dos eventos: SIGTAP/DATASUS
13. Origem dos dados de efetividade	- Taxas de hospitalização: Estudo de Dobrez e col. (Dobrez <i>et al.</i> , 2004) - Mortalidade de pacientes em diálise e de pacientes com eventos cardiovasculares: Censo da SBN (SBN, 2013) - Redução de Risco Relativo de mortalidade com a utilização do Paricalcitol: Teng e col. (Teng <i>et al.</i> , 2003)
14. Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 13.961,41 por ano de vida ganho
15. Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística
16. Resultado das análises de sensibilidade	Univariada: Razão de risco foi o parâmetro com maior impacto no desfecho Probabilística: paricalcitol é custo econômico em 57,7% das vezes e custo efetivo em 42,3% das vezes

Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica do medicamento paricalcitol.

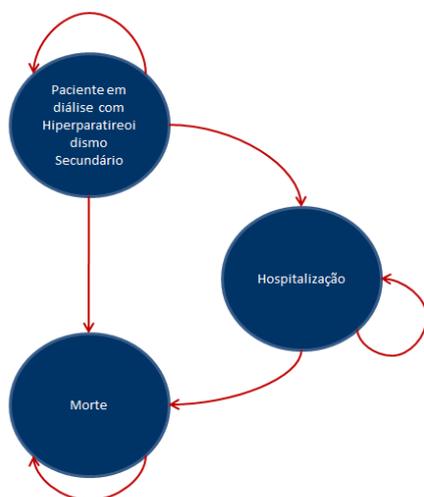


Figura 3. Estrutura do Modelo de Markov na valiação do Paricalcitol.



AValiação EconôMica DO CINACalcete

O demandante realizou uma análise de custo-efetividade comparando o cinacalcete ao 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 9.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Cinacalcete	-
3. Comparador	Tratamento padrão ofertado pelo SUS – análogos da vitamina D (calcitriol oral e calcitriol IV) e quelantes de fósforo (sevelamer)	Adequado
4. População-alvo	Pacientes em diálise, com PTH acima de 800 pg/ml	Adequado
5. Desfecho	Ano de vida ganho Ano ganho em controle	Adequado
6. Horizonte temporal adequado	Tempo de vida	Adequado
7. Duração de cada ciclo	Mensal	De acordo com a proposta de Protocolo da SES-SP e SBN, o intervalo ideal para dosagem de PTH seria a cada 3 meses. Assim, mensalmente, não haveria como avaliar se o paciente está em controle ou não de PTH.
8. Taxa de desconto	5%	Adequado
9. Perspectiva	SUS	Adequado
10. Modelo	Markov (figura 4)	Estados: paciente em controle, paciente não controlado e morte
11. Tipos de custos	Diretos: aquisição de medicamentos, procedimentos terapêuticos e diagnósticos, tratamento de eventos adversos	Adequado
12. Origem dos dados econômicos	Custos dos medicamentos: Banco de Preços em Saúde; Custo dos eventos: DATASUS e EVOLVE	Os custos dos eventos extraídos do EVOLVE não refletem os custos do SUS.
13. Origem dos dados de efetividade	EVOLVE	Os dados de efetividade deveriam ter sido retirados das metanálises mais recentes (Palmer <i>et al.</i> , 2013; Ballinger <i>et al.</i> , 2014)
14. Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 39.172,00 por ano de vida ganho R\$ 8.164,55 por ano de vida em controle de PTH ganho	
15. Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística	Adequada
16. Resultado das análises de sensibilidade	Univariada (custo por ano de vida): os parâmetros com maior impacto no resultado foram taxa de risco de mortalidade no braço cinacalcete, taxa de desconto para desfechos e custos e a dose e custo do cinacalcete. Univariada (custo por ano em controle): os parâmetros com maior impacto no resultado foram taxa de desconto para desfechos e custos, idade inicial da coorte, dose e custo do cinacalcete.	

Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

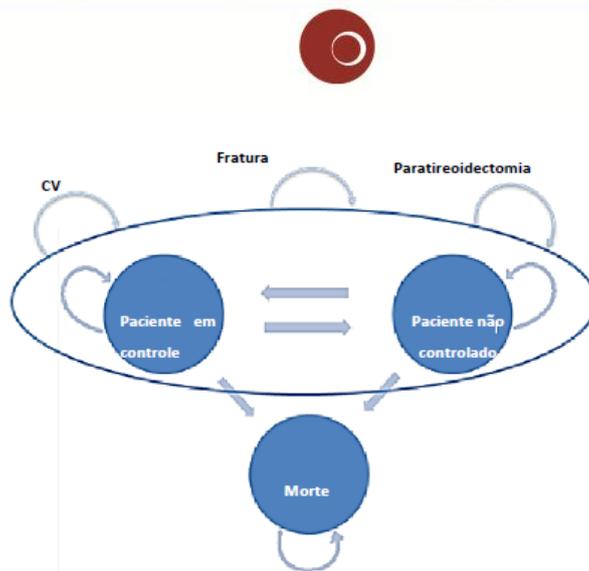


Figura 4. Modelo de Markov

Tamanho da população: Para estimativa do tamanho da população, o demandante considerou uma população em diálise de 97.937 pacientes referente ao censo da SBN de 2010, sendo que, desses, 15% apresentariam PTH acima de 800 pg/ml (14.691), e que haveria uma aceitação de mercado de 30%, totalizando **4.407** pacientes elegíveis ao tratamento com cinacalcete. De acordo com levantamento de 2014 realizado pela SBN, em torno de 13.322 pacientes apresentam PTH acima de 800 pg/ml (considerando 13% da população em diálise referente ao ano de 2013), quantidade próxima à estimada pelo demandante (SBN, 2014). Entretanto, deveria ter sido considerado 100% dessa população grave e muito grave como elegível, visto que esse grupo provavelmente é refratário ao tratamento com calcitriol.

Obtenção do controle e deterioração do controle a longo prazo: Foi definida porcentagem de pacientes severos que atingiram controle de PTH (abaixo de 300 pg/ml) considerando que a duração do estudo EVOLVE e de mais 2 estudos, um de extensão e um de avaliação de 4 estudos randomizados. Embora o estudo EVOLVE tenha durado 5 anos, a média de tempo de exposição ao cinacalcete foi de 21.2 meses, e assim, não há como extrapolar para 5 anos o tempo de pacientes que se mantiveram em controle de PTH, e ainda extrapolar para *lifetime*. Além disso, a avaliação atual está focada na população com PTH acima de 800 pg/ml, valor muito acima da média de PTH dos estudos citados. Na falta de evidência sobre a porcentagem de pacientes que saem do estado de controle de PTH, foi assumido que há 0% e 0,84% ao mês de pacientes que saem do controle quando em uso de cinacalcete e paricalcitol, respectivamente. As taxas de perda de controle foram baseadas na avaliação econômica realizada pela equipe de revisão do NICE que relatou que 10% dos pacientes com níveis de PTH controlados se tornam não controlados a cada ano.



Mortalidade, eventos cardiovasculares, fraturas e PTx: Para estimar a taxa de risco de mortalidade e de eventos em pacientes com PTH acima de 800 pg/ml, foi realizado um recálculo a partir de dados do estudo EVOLVE não publicados, com um ajuste para pacientes com HPTS severo. Os dados deveriam ter sido retirados de metanálises publicadas.

Doses dos medicamentos: Foram considerados no modelo econômico, além do cinacalcete e análogos de vitamina D, quelantes de fosfato. Entretanto, na revisão sistemática da Cochrane não há evidência de que o cinacalcete reduz os níveis de fósforo, e assim sendo, não haveria alteração na dose dos quelantes de fósforo entre os grupos cinacalcete e controle. Desse modo, os quelantes de fósforo não precisariam entrar no modelo. No braço de controle foi considerado inadequadamente o custo do medicamento cinacalcete adquirido comercialmente conforme foi observado no estudo EVOLVE.

Custos dos medicamentos e dos eventos: os custos dos medicamentos foram retirados do Banco de Preços e estão de acordo com os valores levantados pela CONITEC. O preço do cinacalcete foi utilizado incluindo 18% de impostos. Quanto aos eventos, os custos foram retirados do DATASUS e do estudo EVOLVE, porém sem o detalhamento dos ajustes que foram realizados, e assim sendo, não há como conferir se foram adequadamente estimados.

Resultados

Como resultado do estudo econômico, a razão de custo-efetividade incremental para anos de vida ganhos com o tratamento com cinacalcete foi de R\$ 39.172,80 e o para ano dentro da faixa-alvo foi de R\$ 8.164,55 (Quadro 10). Pela análise de sensibilidade, os parâmetros que mais influenciaram a RCEI para ano de vida ganho foram a taxa de risco de mortalidade para o braço cinacalcete, a taxa de desconto para desfechos e custos e a dose e custo do cinacalcete. Em relação ao desfecho ano em controle, os parâmetros que mais influenciaram foram taxas de desconto de desfecho e custo, idade inicial da coorte, dose e custo de cinacalcete.

	Resultado incremental	Custo incremental	RCEI
Custo por ano de vida ganho	0,498	R\$ 19.483,94	R\$ 39.172,80
Custo por ano em controle ganho	2,39	R\$ 19.483,94	R\$ 8.164,55

Quadro 10. Razão de custo-efetividade incremental.



5.3. Análise de Impacto Orçamentário

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO PARICALCITOL

Para o medicamento paricalcitol, foi realizado impacto orçamentário considerando uma população em diálise de 106.346 em 2015 (população em diálise de 2013, com crescimento de 2,92% ao ano) (SBN, 2013). Desses, em torno de 13% apresentam HPTS moderado (PTH de 500 a 800 pg/ml) (SBN, 2014), o que totaliza 14.221 pacientes. Para o calcitriol, foi considerada a dose de 1 mcg/dia (7 mcg /semana divididos em 2 sessões de diálise), e para o paricalcitol, utilizando-se a proporção de 1:3 de calcitriol em relação ao paricalcitol, seriam 3 mcg/dia de paricalcitol (20 mcg por semana divididos em 2 sessões de diálise).

O quadro 11 apresenta os resultados do impacto orçamentário para o paricalcitol. No primeiro ano haveria um impacto em torno de R\$ 7,7 milhões, e em 5 anos seria de R\$ 40,7 milhões.

Estimativa de impacto orçamentário do Paricalcitol		
Ano	Impacto estimado	
Impacto para o próximo ano (2015)	R\$ 7.675.809,62	
Impacto para os próximos 5 anos (2015-2019)	R\$ 40.687.063,40	
População	Valor	Fonte
Número de pacientes em diálise (2015)	106.346	SBN, 2013
Crescimento anual de pacientes em diálise	2,9%	SBN, 2013
Pacientes com PTH entre 500 e 800 pg/ml	13%	SBN, 2014
Tratamentos	Valor	Fonte
Preço Calcitriol IV (ampola 1mcg)	R\$ 11,54	DAF/MS
Preço Paricalcitol IV (ampola 5mcg)	R\$22,79	PMVG_0
Dose média Calcitriol (mcg) /dia	1 mcg	OMS ^a
Dose média Paricalcitol (mcg)/dia	3 mcg	Submissão SMC ^b
Ampolas de Calcitriol por semana	7	
Ampolas de Paricalcitol por semana	4	

^ahttp://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=A11CC04
^bhttp://www.scottishmedicines.org.uk/files/paricalcitol_IV__Zemplar___Resubmission_FINAL_JUNE_2008_for_web_site.pdf

Quadro 11. Impacto orçamentário da incorporação do cinacalcete no SUS em cinco anos elaborado pela CONITEC.



IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO CINACALCETE

Foi realizado um painel com nove especialistas que utilizaram a técnica Delphi para estimar população elegível ao tratamento com cinacalcete e os recursos e morbidades associadas ao tratamento cirúrgico e clínico do HTPS em pacientes com DRC estágio final, submetidos a diálise. Segundo esse painel, 7.705 pacientes (pacientes com PTH acima de 800 pg/ml - 25% dos pacientes em diálise, excluindo 6% que abandonam o tratamento) seriam a população real indicada para uso de cinacalcete.

Para estimativa do impacto orçamentário, foi considerada pelo demandante uma população elegível ao tratamento com cinacalcete de 4.407 pacientes (97.937 pacientes em diálise de acordo com o censo da SBN de 2010, sendo que, desses, 15% apresentariam PTH acima de 800 pg/ml - 14.691, e que haveria uma aceitação de mercado de 30% no primeiro ano). De acordo com levantamento de 2014 realizado pela SBN, em torno de 13.322 pacientes apresentam PTH acima de 800 pg/ml (considerando 13% da população em diálise referente ao ano de 2013), quantidade próxima à estimada pelo demandante (SBN, 2014). Considerando um crescimento de 3% ao ano da população em diálise, em 2015 seriam 106.346 pacientes em diálise, com 14.161 com PTH acima de 800 pg/ml. No cálculo do impacto orçamentário deveria ter sido considerado um aumento maior de uso do medicamento dentro dos cinco anos (no primeiro ano seria 30% da população alvo, chegando a 35% no quinto ano) pois a proposta da empresa é de que o cinacalcete seja uma opção ao grupo grave e muito grave, já refratário ao tratamento com calcitriol.

O quadro 12 apresenta os resultados do impacto orçamentário apresentado pelo demandante. No primeiro ano haveria um impacto em torno de R\$ 15,3 milhões, e em 5 anos seria de R\$ 87,5 milhões.

DIFERENÇA ENTRE CUSTOS NO BRAÇO CINACALCETE E TRATAMENTO PADRÃO					
Tipo de custo	2014	2015	2016	2017	2018
Custo com cinacalcete	R\$ 22.321.369	R\$ 24.757.192	R\$ 26.467.070	R\$ 26.669.925	R\$ 26.865.893
Custo de outros medicamentos	-R\$ 5.153.775	-R\$ 5.716.181	-R\$ 6.110.974	-R\$ 6.157.811	-R\$ 6.203.058
Custo do evento	-R\$ 1.785.383	-R\$ 1.980.214	-R\$ 2.116.979	-R\$ 2.133.204	-R\$ 2.148.879
Custos totais	R\$ 15.382.211	R\$ 17.060.797	R\$ 18.239.117	R\$ 18.378.910	R\$ 18.513.956

Quadro 12. Impacto orçamentário da incorporação do cinacalcete no SUS em cinco anos.



O impacto orçamentário foi recalculado com as seguintes alterações em relação àquele apresentado pelo demandante: tamanho da população alvo de 14.161; apenas calcitriol em custos de outros medicamentos; custo de evento não considerado (Quadro 13). Foram considerados cenários com porcentagens diferentes de população em uso de cinacalcete (Gráfico 4; Quadro 13):

- cenário 1: uso em 50% da população com PTH acima de 800 pg/ml em cada ano;
- cenário 2: uso em 75% da população com PTH acima de 800 pg/ml em cada ano;
- cenário 3: uso em 100% da população com PTH acima de 800 pg/ml em cada ano;
- cenário 4: uso em 60% da população com PTH acima de 800 pg/ml no primeiro ano, com aumento de 10% nos anos seguintes.

As doses dos medicamentos utilizadas foram retiradas do estudo EVOLVE^{ix} conforme segue abaixo:

- braço calcitriol: a dose média de paricalcitol IV foi de 2,89 mcg/dia. Os autores do estudo EVOLVE converteram as doses dos análogos de vitaminas D utilizados no estudo para doses de paricalcitol IV com o objetivo de traçar a média da dose diária. Para converter calcitriol em paricalcitol, utilizaram a proporção de 1:4 (calcitriol:paricalcitol) (Chertow et al, 2012 - Supplement to EVOLVE).

- braço cinacalcete: a dose média de paricalcitol IV foi de 2,39 mcg/dia. Também foi utilizada a proporção de 1:4 (calcitriol:paricalcitol) para converter calcitriol em paricalcitol. A mediana da dose diária de cinacalcete no estudo foi de 55 mg.

Foram considerados os preços do cinacalcete com impostos e sem impostos para recalculer o impacto orçamentário. Considerando o cenário 4 de aumento progressivo do uso do medicamento cinacalcete, haveria um impacto no primeiro ano de R\$ 57 milhões (R\$ 83 milhões com impostos), e em 5 anos R\$ 406 milhões (R\$ 595,5 milhões com impostos).

^{ix} O suplemento do estudo EVOLVE traz um gráfico com as doses média de paricalcitol IV nos braços de tratamento padrão e cinacalcete, porém o valor exata da média foi informado do dossiê da empresa.



Estimativa de impacto orçamentário do Cinacalcete		
Ano	Impacto estimado	
Impacto para o próximo ano (2015) (60%)	R\$ 57.029.886,61	
Impacto para os próximos 5 anos (2015-2019) (60% -100%)	R\$ 405.962.937,50	
População	Valor	Fonte
Número de pacientes em diálise (2015)	106.346	Censo SBN (2010-2013)
Crescimento anual de pacientes em diálise	2,9%	Censo SBN (2010-2013)
Pacientes com PTH entre 800 e 1500 pg/ml	9,43%	SBN 2014
Pacientes com PTH maior que 1500 pg/ml	3,89%	SBN 2014
Total da população elegível	13,32%	PTH > 800
Tratamento com Calcitriol	Valor	Fonte
Preço Calcitriol IV (1mcg)	R\$ 11,54	DAF/MS
Dose média semanal de calcitriol (mcg)	5,0	EVOLVE / AMGEN
Ampolas de calcitriol por semana	5,0	
Tratamento com Cinacalcete	Valor	Fonte
Preço calcitriol IV (1 mcg)	R\$ 11,54	DAF/MS
Dose média semanal de calcitriol de calcitriol (mcg)	4,0	EVOLVE / AMGEN
Ampolas de calcitriol por semana	4,0	
Preço cinacalcete (por comprimido de 30mg)	R\$ 11,77	Proposta da empresa menos 18%
Comprimidos de cinacalcete por semana	14	EVOLVE

Quadro 13. Dados do impacto orçamentário da incorporação do cinacalcete no SUS em cinco anos elaborado pela CONITEC.

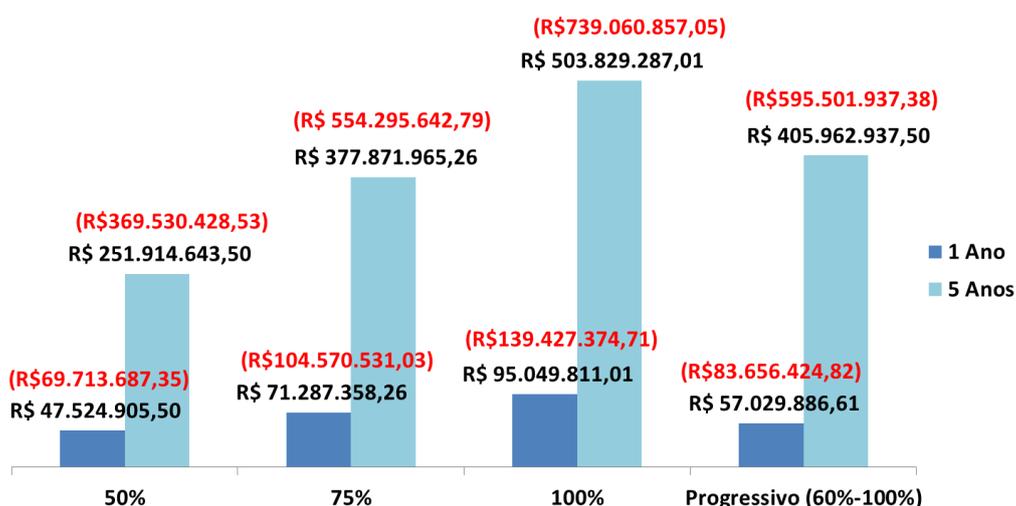


Gráfico 4. Impacto orçamentário da incorporação do cinacalcete no SUS em um e cinco anos considerando cenários diferentes de porcentagem de população com PTH acima de 800 pg/ml para uso de cinacalcete.



5.4. Perspectivas para tratamento de HPTS

Diante das lacunas em termos de desfechos clínicos para os medicamentos cinacalcete e paricalcitol, foram levantados os estudos clínicos em andamento para essas tecnologias na base de dados do *Clinical trial*^x consultada em março de 2015. Segue quadro com os estudos encontrados.

ESTUDO	POPULAÇÃO ALVO	DESFECHO
PTx versus cinacalcete (Fase IV)	Pacientes com HPTS pós transplante renal	Mortalidade e custos
Cinacalcete versus placebo (Fase IV)	Pacientes em hemodiálise	Rigidez arterial e função ventricular
AMG 416 versus cinacalcete (Fase III)	Pacientes com HPTS	Redução de PTH
PTx versus cinacalcete	Pacientes com HPTS em diálise peritoneal	Calcificação vascular e densidade óssea
PTx versus vitamina D ativa	Pacientes com HPTS refratários ao tratamento padrão	Redução de PTH e calcificação vascular

Quadro 14. Estudos clínicos em andamento para avaliar o uso dos medicamentos paricalcitol e cinacalcete. realizados em pacientes com HPTS.

Ainda com o objetivo de traçar um panorama do tratamento do HPTS a curto e médio prazo, foi realizada busca na literatura por tecnologias emergentes destinadas à terapia do HPTS. De acordo com Cozzolino e colaboradores, há um medicamento em estágio mais avançado, em fase III de estudo clínico, que atua no receptor CaR, mesmo alvo do medicamento cinacalcete. As demais tecnologias encontradas estão em fase I e II e atuam nos receptores VDR e CaR (Cozzolino *et al*, 2015).

COMPOSTO	LABORATÓRIO	FASE CLÍNICA	MECANISMO DE AÇÃO
AMG 416 (intravenoso) (velcalcetide)	Amgen Inc.	Fase III	Peptídeo ativador do CaR
2MD	Deltanoide Pharmaceuticals	Fase II	Agonista do VDR
ASP7991	Astellas	Fase II	ativador do CaR
CTAP201	OPKO Health, Inc.	Fase II	Agonista do VDR
CTAP018	OPKO Health, Inc.	Fase II	Agonista do VDR e inibidor da CYP24
KHK-7850	Mitsubishi Tanabe	Fase II	Agonista do CaR
LEO 27847	LEO Pharma	Fase I	Calcimimético

Quadro 15. Medicamentos em estudo clínico para tratamento de HPTS.

^x <https://clinicaltrials.gov/>



6. RECOMENDAÇÃO DE 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 da Escócia *Scottish Medicines Consortium* não recomenda o uso de cinacalcete em pacientes com hiperparatireoidismo secundário (NHS Scotland, 2006). Na Austrália o cinacalcete é reembolsado, sendo sua indicação para pacientes com DRC, em diálise, com HPTS com PTH igual ou superior a 471 pg/ml, refratários à terapia convencional, ou com PTH entre 141,5 e 471 pg/ml e com nível de cálcio igual ou superior a 10,4 mg/ml, refratários à terapia convencional (PBS, 2015).

A incorporação do paricalcitol foi pesquisada nos seguintes países: Inglaterra, Escócia, Austrália e Canadá. A Austrália e a Escócia não recomendam o reembolso do medicamento e, em relação à Inglaterra e ao Canadá, não foi encontrada a informação sobre avaliação do paricalcitol.



7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incorporação do medicamento paricalcitol foi solicitada pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo para o tratamento de pacientes com HPTS submetidos à diálise e com PTH acima de 500 pg/ml. Na avaliação do medicamento paricalcitol foram analisados 3 estudos observacionais que avaliaram os desfechos hospitalização e mortalidade, um estudo clínico e uma revisão sistemática. O estudo clínico observou como resultado uma redução em 50% nos níveis do PTH atingida na semana 15 com o uso de paricalcitol e na semana 23 com o uso de calcitriol. A revisão sistemática da Cochrane avaliou os efeitos dos compostos de vitamina D em desfechos clínicos, bioquímicos e ósseo em pessoas com doença renal crônica e em diálise. Como resultados, não foram encontradas evidências de superioridade dos novos compostos de vitamina D sobre os estabelecidos (calcitriol ou alfacalcidol) para nenhum desfecho avaliado nos estudos que os compararam diretamente, tanto para desfechos clínicos ou quanto aos níveis séricos de cálcio e fósforo. Quanto aos estudos observacionais, o primeiro avaliou a taxa de sobrevida, e os pacientes que receberam paricalcitol apresentaram vantagem estatisticamente significativa em sobrevida quando comparados àqueles que receberam calcitriol. O segundo estudo avaliou a relação entre análogos de vitamina D (calcitriol, paricalcitol e doxercalciferol) e mortalidade, e o risco de mortalidade por todas causas em modelos ajustados por valores laboratoriais foi diferente entre os grupos tratados com paricalcitol e calcitriol, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Por fim, um estudo avaliou a relação entre hospitalização e os tratamentos de HPTS com calcitriol, paricalcitol e doxercalciferol. Na análise por intenção de tratar o grupo que iniciou o tratamento com paricalcitol teve 6.84 menos dias/ano hospitalização e 14% menos risco para hospitalização que o grupo calcitriol, embora os grupos tenham apresentado diferenças em parâmetros importantes na linha de base (sexo dos pacientes, níveis de PTH, presença de diabetes). Os resultados acima sugerem que o medicamento paricalcitol pode reduzir os níveis de PTH e hospitalização.

Na avaliação econômica do medicamento paricalcitol, a razão de custo-efetividade foi de R\$ R\$ 13.961,41 por ano de vida ganho. Os dados de mortalidade foram extraídos de estudo observacional - não há estudo clínico randomizado que tenha avaliado mortalidade para o tratamento com paricalcitol - o que reduz muito a credibilidade do resultado encontrado. Quanto ao impacto orçamentário para o paricalcitol, sua incorporação no SUS poderia gerar



um impacto em torno de R\$ 7,7 milhões no primeiro ano, e em 5 anos seria de R\$ 40,7 milhões.

A incorporação do cinacalcete ao SUS foi solicitada pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda e pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo para o tratamento de pacientes com HPTS submetidos à diálise e com PTH acima de 800 pg/ml. Para avaliação de tal solicitação, foram analisados 2 metanálises e um estudo observacional que avaliou o desfecho sobrevida. No estudo observacional foi encontrado que a taxa de mortalidade por todas causas e por causas cardiovasculares foi estatisticamente menor no grupo tratado com cinacalcete. Entretanto, nas revisões sistemáticas, o uso de cinacalcete teve pouco ou nenhum efeito na mortalidade por todas causas, efeitos imprecisos em mortalidade por causa cardiovascular, adiou a necessidade de PTx cirúrgica, reduziu hipercalcemia, mas aumentou a ocorrência de hipocalcemia, náusea e vômito. Em relação aos parâmetros bioquímicos, cinacalcete diminuiu os níveis de PTH e de cálcio, mas teve pouco ou nenhum efeito nos níveis de fósforo. O estudo com maior peso nos resultados encontrados nas metanálises foi o EVOLVE, o qual, de acordo com o demandante, apresentou algumas limitações que comprometeram o resultado final, tais como: descontinuação do uso do medicamento maior do que a prevista, uso de cinacalcete comercial por pacientes no grupo controle e desequilíbrio na idade entre os grupos na linha de base. Assim, os resultados apresentados sugerem que o medicamento cinacalcete possa ser útil para reduzir os níveis de PTH e de cálcio e para postergar a necessidade de se realizar a PTx cirúrgica.

No estudo de custo-efetividade apresentado pela empresa, foi estimada uma razão de custo-efetividade incremental para anos de vida ganhos com o tratamento com cinacalcete de R\$ 39.172,80 e o para ano dentro da faixa-alvo de controle de PTH de R\$ 8.164,55 em comparação ao tratamento padrão com análogos de vitamina D. As limitações encontradas no modelo foram: aumento da população elegível ao uso do medicamento cinacalcete subestimada, estimativas do controle dos níveis de PTH superestimada para o braço cinacalcete, dados retirados do estudo EVOLVE quando há metanálise publicada sobre a tecnologia.

O Laboratório Bergamo estimou para a incorporação do cinacalcete um impacto orçamentário em torno de R\$ 15,3 milhões no primeiro ano, e em 5 anos seria de R\$ 87,5 milhões. Refazendo o impacto com as adequações para o aumento anual do uso do medicamento, ajustes nos custos de outros medicamentos utilizados e exclusão dos custos de



eventos, haveria um impacto orçamentário em torno de R\$ 57 milhões (R\$ 83 milhões com impostos) no primeiro ano, e em 5 anos, R\$ 406 milhões (R\$ 595,5 milhões).

Embora os parâmetros bioquímicos sejam marcadores substitutos das complicações decorrentes do HPTS e distúrbio mineral ósseo associado, o tratamento de pacientes com HPTS ainda está centrado no controle desses parâmetros. Nesse contexto, um grupo delimitado de pacientes com HPTS, em diálise e refratários ao tratamento padrão pode se beneficiar com o uso do medicamento paricalcitol para controlar os níveis de PTH com menor efeito hipercalcêmico e com o uso do medicamento cinacalcete para reduzir os níveis de PTH e de cálcio.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC, presentes na 36ª reunião ordinária, realizada nos dias 10 e 11 de junho de 2015, decidiram, por unanimidade, recomendar a incorporação dos medicamentos:

- paricalcitol para o tratamento de um grupo delimitado de pacientes com Hiperparatireoidismo Secundário à Doença Renal Crônica e submetidos à diálise, com nível de PTH igual ou superior a 500 pg/ml; e

- cinacalcete para o tratamento de um grupo delimitado de pacientes com Hiperparatireoidismo Secundário à Doença Renal Crônica e submetidos à diálise, com nível de PTH acima de 800 pg/ml.

Demais critérios serão definidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde que normatizará o uso desses medicamentos, incluindo critérios para definição de pacientes refratários aos medicamentos em análise.

9. CONSULTA PÚBLICA

Foi recebido um total de 392 contribuições, sendo 253 contribuições provenientes do formulário específico para pacientes e 139 do formulário geral. O gráfico 5 apresenta a distribuição das contribuições realizadas utilizando o formulário do paciente quanto às diferentes categorias dos contribuintes.

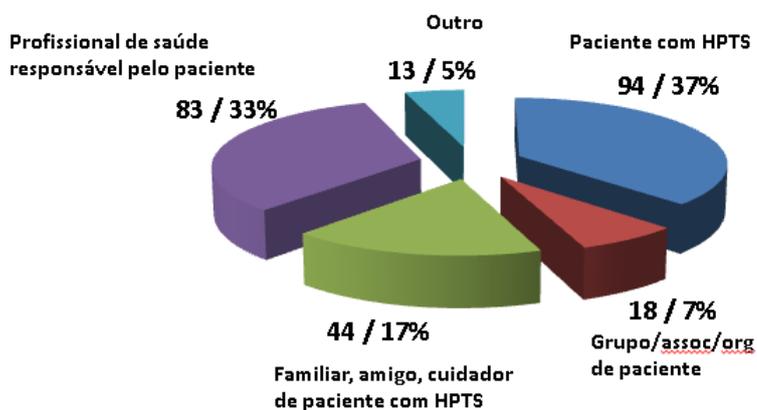


Gráfico 5. Categorias das contribuições realizadas utilizando o formulário do paciente. Assoc: associação; org: organização.

Grande parte das contribuições do formulário do paciente não especificou para qual medicamento estavam sendo descritos os efeitos. Assim, a análise dessas contribuições foi realizada sem especificar de qual medicamento se trata. Dentre aqueles que informaram que usam ou já utilizaram as tecnologias, os principais efeitos positivos destacados foram: redução e ou controle do PTH, redução das dores ósseas e musculares, melhora da mobilidade, melhora da qualidade vida de um modo geral e do avanço da doença. Algumas poucas contribuições reportaram melhora nos níveis de cálcio e fósforo (Quadro 16). Alguns reportaram que o uso dos medicamentos provocou hipocalcemia e distúrbios gastrointestinais como azia, enjoo, diarreia, vômito, porém, quanto a esse último, foi informado que há melhora após mudança de horário do uso do medicamento. Entretanto, a grande maioria relatou que não houve efeito negativo com o uso dos medicamentos (quadro 17).

EFEITOS POSITIVOS	NÚMERO DE PACIENTES QUE RELATOU O EFEITO
Redução/controle de PTH	34
Redução das dores ósseas e musculares / melhora da mobilidade	38
Melhora na qualidade de vida de um modo geral	11
Melhora nos níveis de cálcio	4
Melhora nos níveis de fósforo	3
Melhora do avanço da doença, melhora dos enjoos	1
Nenhuma melhora	1

Quadro 16. Efeitos positivos relatados pelos pacientes com HPTS e que utilizaram a(s) tecnologia(s).



EFEITOS NEGATIVOS	NÚMERO DE PACIENTES RELATOU O EFEITO	DE QUE
Não houve efeito negativo	47	
Azia, enjoo, diarreia, problemas gástricos gerais	9	
Não informaram	8	
Dor nos ossos e articulações	1	

Quadro 17. Efeitos negativos relatados pelos pacientes com HPTS e que utilizaram a(s) tecnologia(s).

Seguem alguns relatos ou transcrição dos relatos dos paciente que utilizaram a(s) tecnologia(s):

- ✓ “em 11 meses de tratamento com cinacalcete houve redução do PTH de 1.193 pg/mL para 108,9 pg/mL; atualmente utiliza um comprimido de 30 mg em dias alternados. “Em 36 anos de vida renal, só estive bem assim enquanto estava transplantada!!Com este resultado hoje tomo apenas um comprimido de 30mg em dias alternados. E voltei a usar salto alto e subir escadas normalmente!!!! Posso afirmar que este medicamento salvou minha vida renal!”;
- ✓ “em 2 meses de tratamento com cinacalcete houve redução do PTH de 1.700 pg/mL para 760 pg/mL”;
- ✓ Redução de 2.400 pg/mL para 100 a 300 pg/mL (não foi especificada a tecnologia). “Sou RENAL CRÔNICO E FAÇO HEMODIÁLISE a 6 anos e antes de eu tomar este medicamento sentia dores horríveis nos ossos hoje minha qualidade de vida mudou faço o tratamento no ambulatório do osso em São Paulo.”
- ✓ tratamento com cinacalcete reduziu o PTH de 1.400 pg/mL para 700 pg/mL;
- ✓ tratamento com cinacalcete reduziu o PTH de 2.000 pg/mL para 600 pg/mL;
- ✓ paciente fez PTx em 2009 e atualmente os níveis de PTH voltaram a subir; iniciou o uso de cinacalcete e as dores reduziram em torno de 60%;
- ✓ “Com o Cloridrato de Cinacalcete pude voltar a andar e subir escadas”
- ✓ “Com a utilização do medicamento a gente vê melhora até no andar, uma vez que as dores diminuem bastante”



Prosseguindo ainda com as contribuições vindas do formulário do paciente, em relação às perguntas seguintes para captar a impressão daqueles que tratam e cuidam de paciente que usa ou usou o medicamento proposto e ainda se esses cuidadores usariam ou tratariam com esses medicamentos, foram descritos os mesmos efeitos positivos e negativos, com adição principalmente da redução de necessidade de realização da cirurgia da paratireoide (PTx) como resultado benéfico. Outros efeitos benéficos pouco relatados: tecnologia não invasiva, redução da fraqueza muscular, de fraturas, de deformidades ósseas, de ruptura de tendões, da calcificação de vasos sanguíneos e da mortalidade. Quanto ao uso de outros medicamentos para essa doença, aqueles que já utilizaram outros análogos de vitamina D reportaram como efeitos positivos uma leve melhora das dores ósseas, diminuição do PTH à custa do desbalanço de cálcio e fósforo e controle limitado do PTH. Sobre os resultados negativos, foram relatados: não redução/controle de PTH, elevação dos níveis de cálcio e fósforo, hipercalcemia, não alcance dos resultados esperados, descontrole da doença, retorno dos sintomas, não redução das dores ósseas e articulares, calcificação vascular e calcifilaxia e resistência ao tratamento.

Segue relato de um cuidador: “O tratamento do hiperparatireoidismo é sempre um desafio. O cinacalcete nos permite tratamento nas condições que o calcitriol não é possível ser utilizado, como quando temos um fósforo e cálcio elevados. A resposta clínica é sensível com redução da dor e redução dos níveis de PTH. Melhora a qualidade de vida do paciente. Se usado precocemente ainda se torna melhor a resposta, mantendo níveis aceitáveis de PTH com uma dose baixa.”

Das 139 contribuições no formulário geral, 137 se pronunciaram a favor e 2 contra a incorporação de ambos os medicamentos. O gráfico 5 apresenta a distribuição das contribuições realizadas utilizando o formulário geral quanto às diferentes categorias dos contribuintes.

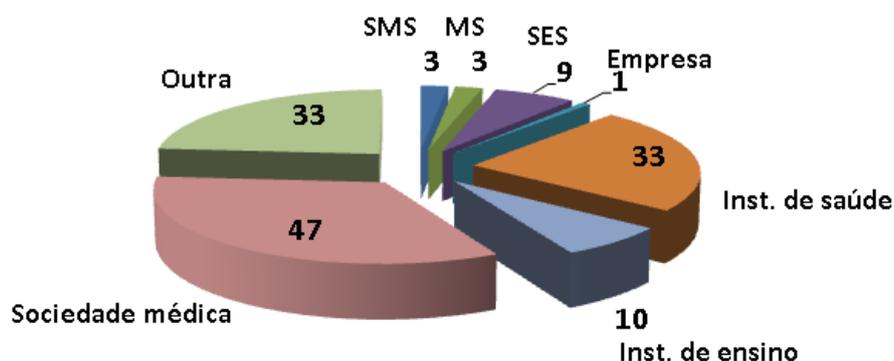




Gráfico 6. Categorias das contribuições realizadas utilizando o formulário geral. SMS: Secretaria Municipal de Saúde; MS: Ministério da Saúde; SES: Secretaria Estadual da Saúde; Inst: instituição.

Os efeitos encontrados ou esperados por esses contribuintes foram os mesmos já descritos anteriormente e estão elencados no quadro 18.

EFEITOS ENCONTRADOS/ESPERADOS	NÚMERO DE RELATOS
Redução da PTx	22
Melhora na qualidade de vida de um modo geral	21
Redução da mortalidade	15
O tratamento clínico atual é limitado pelo aumento de Ca e/ou P	14
Redução/controle de PTH mais rápido	13
Explicitamente a favor dos valores de PTH	10
Redução das dores ósseas e musculares	9
Redução de custos (hospitalização, medicamentos)	9
Controle do HPTS	8
Redução da calcificação vascular	8
Redução de fraturas, melhora nos níveis de cálcio, redução da morbidade, controle de eventos CV	6
Melhora nos níveis de fósforo	5
Redução das deformidades ósseas, redução da hospitalização	3
Controle dos exames laboratoriais, redução dos sintomas, falta de opção terapêutica	2
Dispensação de cinacalcete para PTH acima de 1500 pg/ml ci PTx	2
Dispensação de cinacalcete para PTH acima de 500 pg/ml	2
Dispensação de cinacalcete para PTH acima de 450 pg/ml	2
Redução de exérese de tumor marrom, dificuldade no manejo do HPTS, ampliação para transplantados renais	2
Relatos positivos dos pacientes, redução de quelantes de fósforo	1
Dispensação de cinacalcete para PTH acima de 300 pg/ml	1
Dispensação de cinacalcete para PTH acima de 600 pg/ml	1
Menor risco de perda do enxerto no transplante renal	1
Perda da oportunidade de se submeter ao transplante renal por perda do leito vascular devido a calcificação	1
Redução do hiperparatireoidismo refratário	1
Medicamentos para atuação nas três bases	1
Cinacalcete: único que atua no CaR	1



Quadro 18. Efeitos encontrados ou esperados relatados no formulário geral. CV: cardiovasculares; ci: contra-indicação.

Seguem alguns relatos desses contribuintes:

- ✓ Como médico atuante na área de nefrologia relato a situação angustiante que me encontro, ao me deparar com pacientes com **HPTS e que não se enquadram no perfil de pacientes com possibilidade do uso de calcitriol, na maioria das vezes por apresentar níveis elevados de cálcio e fósforo. Tampouco a cirurgia de paratireoidectomia se torna uma opção prática, muitas vezes pela demora em** filas de espera por leitos se arrastam por meses, acontecendo neste período inúmeras possibilidades de fratura.”
- ✓ Venho lidando com o HPTS há 22 anos e vejo como a qualidade de vida dos pacientes com bom controle desta doença é incrementada. Mais tempo de vida, menos internações, menos complicações cardíacas e vasculares, já que nesta população em especial a calcificação vascular é o principal fator de morbidade e de mortalidade. Não são medicamentos para toda a população de renais crônicos em hemodiálise, já que a medicação em uso corrente consegue bom controle na maior parte dos paciente, mas tem um grupo bem específico, que foi abordado nesta recomendação, cujo benefício não se discute.”
- ✓ “...Nos últimos meses, em nosso ambulatório de Distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica da UNIFESP/Hospital do Rim, foi possível tirar mais de 20 pacientes da fila de paratireoidectomia, controlando efetivamente o hiperparatireoidismo secundário com o uso de cinacalcete e paricalcitol.”
- ✓ “Gostaria de **parabenizar a decisão de incorporar** estas medicações no tratamento do HPTS. Um avanço no tratamento desta doença que esta associada a maior morbidade e mortalidade dos pacientes renais crônicos.”
- ✓ “Tratam-se de medicações muito importantes para o tratamento de pacientes acometidos de hiperparatireoidismo secundário: o **paricalcitol** é uma alternativa eficaz **para reduzir o PTH e com melhora clinica das sintomas relacionados** (dor, prurido, fraqueza muscular) com menor frequência de hipercalcemia e hiperfosfatemia, e o **cinacalcete** como **único tratamento possível** para pacientes que apresentam-se já com



hipercalcemia e hiperfosfatemia. São 2 medicações que melhoram sobrevida de pacientes e diminuem a necessidade de paratiroidectomia.”

A empresa contribui fazendo considerações pontuais, as quais estão descritas no quadro 19, com as respectivas considerações da CONITEC. Vale destacar que a empresa informou que o cinacalcete é atualmente reembolsado por pagadores públicos nas províncias canadenses de Ontário e Quebec.



Relatório da Conitec	Contribuição da empresa	Avaliação da Conitec
Evidências científicas		
<p>II. <i>Cinacalcet in Patients with Chronic Kidney Disease: A Cumulative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</i> (Palmer <i>et al.</i>, 2013). Resultados e conclusão: 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]). Quanto aos eventos indesejáveis, houve aumento de hipocalcemia (6.98 [5.10–9.53]), náusea (2.02 [1.45–2.81]), e vômito (1.97 [1.73–2.24]).</p>	<p>Embora o objetivo primário do estudo EVOLVE não tenha sido alcançado com significância estatística, todas as análises pré-planejadas projetadas para contabilizar um desequilíbrio entre os grupos de tratamento e as diferenças na adesão à medicação apoiaram a constatação de que os pacientes que receberam cinacalcete tiveram maior sobrevida do que aqueles que não receberam (Chertow <i>et al.</i>, 2012).</p>	<p>A CONITEC continua considerando os resultados mais relevantes aqueles provenientes das metanálises até que nova evidência seja gerada.</p>



Conclusões do estudo que compara paricalcitol *versus* cinacalcete (Ketteler *et al.*, 2012): Para os autores do estudo, os resultados sugerem que o tratamento utilizando paricalcitol em pacientes com HPTS e em diálise promove uma maior redução nos níveis de PTH quando comparado ao cinacalcete. Como foram incluídos participantes com PTH de 300 a 800 pg/ml, os resultados podem ser aplicados a pacientes que apresentem PTH dentro dessa faixa.

Neste estudo, cinacalcete foi utilizado em pacientes que apresentavam hipercalcemia no braço paricalcitol. A disparidade entre os critérios de elegibilidade para o cálcio sérico (≤ 10 mg / dL) e definição de hipercalcemia (dois valores consecutivos de cálcio $\geq 10,5$ mg/dL), seria esperado que atenuassem a incidência de hipercalcemia no grupo tratado com paricalcitol. No geral, a população de pacientes foi altamente selecionada e limitada aqueles com fósforo bem controlado, níveis de cálcio dentro da faixa inferior do normal, e ingestão relativamente baixa de cálcio. Além disso, o algoritmo de tratamento foi artificialmente restrito. Estas limitações do estudo tornam difícil generalizar os resultados deste estudo para a população mais ampla em diálise com HPTS.

Argumentação acolhida.

Relatório da Conitec	Contribuição da empresa	Avaliação da Conitec
Avaliação Econômica		

Os quelantes de fósforo não precisariam entrar no modelo econômico pois na revisão sistemática da Cochrane não há evidência de que o cinacalcete reduz os níveis de fósforo, e assim sendo, não haveria alteração na dose dos quelantes de fósforo entre os grupos cinacalcete e controle.

A empresa argumenta que alguns estudos mostram redução leve a moderada dos níveis de fósforo. Foi suposto que na revisão sistemática da Cochrane não houve diferença em função das diferenças dos estudos e possivelmente nos níveis de fósforo, os quais poderiam não estar elevados no início do tratamento.

Os resultados apresentados na revisão sistemática (Ballinger *et al.*, 2014) são mais robusto e menos passíveis de vieses quando comparado a análise de uma parte dos estudos disponíveis sobre o tema. Assim, considerando os resultados da revisão sistemática, confirmamos que o modelo econômico não deveria incluir os quelantes de fósforo.



Os custos dos eventos foram retirados do DATASUS e do estudo EVOLVE, porém sem o detalhamento dos ajustes que foram realizados, e assim sendo, não há como conferir se foram adequadamente estimados.

Somente as proporções de ocorrência dos eventos adversos (EA) foram obtidos a partir do estudo EVOLVE (Chertow et al. 2012). Para cada evento considerado no modelo, os custos médios por paciente foram obtidos a partir do DATASUS. Para obter esses custos no DATASUS, pacientes em diálise crônica foram identificados e, em seguida, os custos médios foram obtidos para um único evento, selecionando a definição de cada EA considerado. Por fim, os custos dos eventos foram calculados como o custo médio de um único evento ponderada pela proporção derivada do EVOLVE.

Argumentação acolhida.

De acordo com a proposta de Protocolo da SES-SP e SBN, o intervalo ideal para dosagem de PTH seria a cada 3 meses. Assim, mensalmente, não haveria como avaliar se o paciente está em controle ou não de PTH.

O ciclo de 1 mês para o modelo foi escolhido para representar de forma otimizada os estados de saúde em condições estáveis. O controle bioquímico é apenas uma dessas condições, mas outras incluem eventos clínicos, alterações da dose e etc. Para o controle de PTH, assumiu-se que o paciente permanece na mesma categoria de controle que foi informado pela medição de PTH prévia para os próximos três ciclos (isto é interpolação). Acreditamos que isso é consistente com a prática de mundo real e não impacta a validade da análise.

Os ajustes de dose serão realizados principalmente em função dos parâmetros bioquímicos, e, assim, os ciclos deveriam contemplar esse intervalo previsto par aferição do PTH.



População elegível ao tratamento com cinacalcete subestimada, tendo sido considerado 30% dos pacientes com PTH acima de 800 pg/ml (4.407 pacientes).

Foram apresentadas pela empresa informações sobre análise interna recente de uma base de dados pan-europeia de pacientes em diálise sugere que 19,7% dos pacientes inicia o uso de cinacalcete no prazo de 6 meses após o valor de PTH atingir 800 pg/mL e que 37,9% iniciará o uso de cinacalcete em algum momento durante o acompanhamento (Amgen, data on file). Foi relatado ainda que pesquisas de mercado sugerem que apenas cerca de 25% de todos os pacientes que iniciam o cinacalcete têm um nível de PTH > 800 pg/mL (Amgen dados em arquivo, pesquisa de mercado nos EUA). Finalizam considerando razoável a estimativa de 30%.

Considerando que o grande argumento para incorporação do medicamento cinacalcete está relacionado à falta de opções terapêuticas para os pacientes com HPTS e refratários ao tratamento disponível no SUS, não seria razoável estimar o impacto orçamentário considerando que apenas 30% dos pacientes com PTH acima de 800 pg/ml usariam o medicamento no primeiro ano, e haveria um crescimento de 5%, chegando a 35% em 5 anos. Os dados apresentados pela empresa não são passíveis de análise pois tratam-se de dados internos da empresa. Esses dados podem ser úteis para que a empresa realize estudos de mercado, mas não há como considerá-los para estimar a população elegível ao uso do cinacalcete sem incorrer no risco de subestimar o impacto orçamentário.

Obtenção do controle e deterioração do controle a longo prazo foi definida com base na porcentagem de pacientes severos que atingiram controle de PTH (abaixo de 300 pg/ml) considerando alguns estudos, e o dado foi extrapolado para 5 anos. Na falta de evidência sobre a porcentagem de pacientes que saem do estado de controle de PTH, foi assumido que há 0% e 0,84% ao mês de pacientes que saem do controle quando em uso de cinacalcete e paricalcitol, respectivamente. As taxas de perda de controle foram baseadas na avaliação econômica realizada pela equipe de revisão do NICE que relatou que 10% dos pacientes com níveis de PTH controlados se tornam não controlados a cada ano.

A empresa argumentou que a taxa de perda de controle afeta apenas o "custo por ano no controle ganho" e não afeta a análise do impacto orçamentário e o custo por ano de vida ganho. Se uma taxa de 0% de perda de controle é assumida para ambos os braços, os resultados mudariam de R\$ 8.164,55 para R\$ 9.754,88. A perda de controle que tem consequências econômicas reais e consequências para o paciente é considerada em nossa análise através do impacto na proporção de paratireoidectomia em cada braço.

Argumentação acolhida.



Doses dos medicamentos: No braço de controle foi considerado inadequadamente o custo do medicamento cinacalcete adquirido comercialmente conforme foi observado no estudo EVOLVE.

Os dados de eficácia para o braço controle foram derivadas do estudo EVOLVE (Chertow *et al.*, 2012), e a utilização de cinacalcete comercial foi permitida para os pacientes nesse braço. Como os dados de eficácia incorporam o uso de cinacalcete comercial em alguns pacientes, acreditamos que os custos associados a essa utilização devem ser considerados no modelo. Os custos com cinacalcete comercial foram adicionados ao grupo placebo, para ajustar o possível viés nos dados de eficácia devido ao uso de cinacalcete comercial no braço controle.

As informações sobre o uso do cinacalcete comercial não estão claras e assim, inviabiliza a análise mais detalhada desses dados. Não considerá-los torna o modelo mais transparente e confiável.



Mortalidade, eventos cardiovasculares, fraturas e PTx: Para estimar a taxa de risco de mortalidade e de eventos em pacientes com PTH acima de 800 pg/ml, foi realizado um recálculo a partir de dados do estudo EVOLVE não publicados, com um ajuste para pacientes com HPTS severo. Os dados deveriam ter sido retirados de metanálises publicadas.

Infelizmente, as meta-análises atualmente disponíveis para o tratamento de HPTS não contêm dados específicos para a população considerada no modelo (isto é, pacientes com HPTS severo associada com PTH>800 pg/mL). Além disso, visto que o estudo EVOLVE (Chertow et al. 2012) é o único estudo randomizado prospectivo desenhado para avaliar os resultados clínicos de longo prazo com o tratamento do HPTS (por exemplo, os resultados relacionados a doenças cardiovasculares e mortalidade), meta-análises, que combinam com EVOLVE ensaios sobre desfechos substitutos podem não ser muito informativas. Seria preferível combinar o EVOLVE com outros estudos que examinaram os resultados a longo prazo do tratamento do HPTS. No entanto, dados de estudos com resultados clínicos de longo prazo para HPTS não estão disponíveis atualmente, por isso o estudo EVOLVE foi usado como a fonte para os dados de eficácia no modelo. Além disso, EVOLVE foi o estudo com maior impacto sobre as metaanálises e os dados de eficácia foram variados na análise de sensibilidade para avaliar quaisquer inconsistências.

O uso de dados não publicados inviabiliza a análise mais detalhada das informações.

INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Salientam que cinacalcete é atualmente reembolsado por pagadores públicos nas províncias canadenses de Ontário e Quebec. A avaliação das tecnologias em saúde (ATS), realizado em Quebec concluiu que "os benefícios adicionais de Sensipar [cinacalcete] justificam o seu custo adicional quando outras opções de tratamento administrado em doses ideais falharam."

Informação acolhida.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas revisões sistemáticas apresentadas no relatório, o uso de cinacalcete teve pouco ou nenhum efeito na mortalidade por todas causas e efeitos imprecisos em mortalidade por causa cardiovascular. O estudo com maior peso nos resultados encontrados nas metanálises foi o EVOLVE, o qual, de acordo com o demandante, apresentou algumas limitações que comprometeram o resultado final, tais como: descontinuação do uso do medicamento maior do que a prevista, uso de cinacalcete comercial por pacientes no grupo controle e desequilíbrio na idade entre os grupos na linha de base.

Segunda a empresa, embora a análise de intenção de tratar não ajustada tenha mostrado nenhum efeito do uso de cinacalcete sobre a mortalidade, a redução da mortalidade associada ao uso de cinacalcete foi visto em análises ajustadas para características basais (HR = 0,86; IC 95%: 0,78-0,96, P = 0,006) e para a adesão ao tratamento com lag-censoring (HR = 0,83; IC 95%: 0,73-0,96, P = 0,009).

A CONITEC continua considerando os resultados mais relevantes aqueles provenientes das metanálises até que nova evidência seja gerada.

Quadro 19. Contribuições da empresa e considerações da CONITEC.

Os anexos recebidos nos formulários não trouxeram informações adicionais capazes de alterar a recomendação inicial do plenário da CONITEC, portanto não serão detalhadas no relatório.



10. DELIBERAÇÃO FINAL

Na 38ª reunião do plenário da CONITEC realizada em 05 de agosto de 2015, os membros deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação dos medicamentos abaixo, condicionada à redução de preços: paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise e com nível de PTH igual ou superior a 500 pg/ml; e - cloridrato de cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise e com nível de PTH acima de 800 pg/ml. Demais critérios serão definidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde que normatizará o uso desses medicamentos, incluindo critérios para definição de pacientes refratários aos medicamentos em análise. Foi assinado o Registro de Deliberação nº136/2015.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 48, DE 29 DE SETEMBRO DE 2015

Torna pública a decisão de incorporar cloridrato de cinacalcete e paricalcitol para pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO 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 Ficam incorporados os medicamentos cloridrato de cinacalcete e paricalcitol para pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica 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 a tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LUIZ ARMANDO ERTHAL
Substituto

Publicada no DOU nº 187, pág. 71, de 30/09/2015.



12. 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.

ARENAS MD, ALVAREZ-UDE F, GIL MT, SORIANO A, EGEA JJ, MILLAN I, et al. Application of NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease: changes of clinical practices and their effects on outcomes and quality standards in three haemodialysis units. Nephrol Dial Transplant. 2006 Jun;21(6):1663-8.

BALLINGER, A.E., et al. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. Cochrane Database Syst Rev. 2014;12:CD006254. doi: 10.1002/14651858.CD006254.pub2. Epub 2014 Dec 9.

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.

Censo SBN, 2013 http://www.sbn.org.br/pdf/censo_2013-14-05.pdf

Censo SBN, 2014 http://www.sbn.org.br/pdf/comunicado_comite.pdf

CHENG, J. et al. Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis. In: (Ed.). Clin J Am Soc Nephrol. United States, v.7, p.391-400, 2012.



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.

COYNE, D. W. et al. Differential effects of acute administration of 19-Nor-1,25-dihydroxy-vitamin D2 and 1,25-dihydroxy-vitamin D3 on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients. In: (Ed.). *Am J Kidney Dis*. United States: 2002 by the National Kidney Foundation, Inc., v.40, p.1283-8, 2002.

COZZOLINO M, KETTELER M, MARTIN KJ, SHARMA A, GOLDSMITH D, KHAN S. Paricalcitol- or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving haemodialysis: results of the IMPACT-SHPT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Apr;29(4):899-905.

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.

DEBELLE F, MEEUS G, DRATWA M, MAES B, VANHOLDER R, ALBERT A, SCHUTYSER E, JADOUL M. Cinacalcet for managing secondary hyperparathyroidism in dialysis patients in clinical practice in Belgium: a 16-month observational study (ECHO-B). *Acta Clin Belg*. 2013 Jul-Aug;68(4):275-81.

DOBREZ, D. G. et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant*, v. 19, n. 5, p. 1174-81, May 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.

FRAZAO et al. Cinacalcet reduces plasma intact parathyroid hormone, serum phosphate and calcium levels in patients with secondary hyperparathyroidism irrespective of its severity. Clinical Nephrology. 2011; 76 (3): 233-243

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.

KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease - 2012 disponível em http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

KETTELER M, MARTIN KJ, WOLF M, AMDAHL M, COZZOLINO M, GOLDSMITH D, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. Nephrology Dialysis Transplantation 2012;27(8):3270–8.



KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, C. K. D. M. B. D. W. G. 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.

KILPATRICK RD, NEWSOME BB, ZAUN D, LIU J, SOLID CA, NIEMAN K, ST PETER WL. Evaluating real-world use of cinacalcet and biochemical response to therapy in US hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2013;37(4):389-98.

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.

LLACH, F.; YUDD, M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, v. 38, n. 5 Suppl 5, p. S45-50, Nov 2001.

LOCATELLI F, MACARIO, F., BRINK, H.S., DHAENE, M., PAI, P., HOLZER, H., ZANI, V., CARTER, D., MOLEMANS, B., REICHEL, H. The OPTIMA study: efficacy of a cinacalcet (Mimpara®/Sensipar®) treatment algorithm to treat dialysis patients with elevated PTH and calcium-phosphorus product (Ca x P) (abstract). *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(Suppl 4):iv133.

LUND RJ, ANDRESS DL, AMDAHL M, WILLIAMS LA, HEANEY RP. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2010;31(2):165-70.

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. 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.

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.

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.

MITTMAN, N. et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center crossover study. In: (Ed.). Kidney Int Suppl. United States, p.S33-6, 2010.

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, 2005a.

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, 2005b.

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_Resubmissio__169-05_.pdf

Acessado em 26/03/2015.

NICE, 2007. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11608/33857/33857.pdf> acessado em 26/03/2015.

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. ET AL. VITAMIN D COMPOUNDS FOR PEOPLE WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE REQUIRING DIALYSIS. COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS, ISSUE 3, 2013.

PBS, 2015. Disponível em:<http://www.pbs.gov.au/medicine/item/5621W-9157Y-9625N> acessado em 26/03/2015.



PORTOLES J, TATO A, LOPEZ-SANCHEZ P, GRUSS E, CAVA F, ORTIGOSA A, et al. Cinacalcet in patients on peritoneal dialysis with moderate to severe hyperparathyroidism resistant to conventional treatment, a one-year, prospective study. *Nefrologia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2008;28(4):419-24.

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., MOYSÉS R.M.A. II Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica. Paratireoidectomia na DRC. *J Bras Nefrol* 2011;33(Suppl):31-4.

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 RC, LOPES AA, THOMÉ FS, LUGON JR, SANTOS DR. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2013 - Análise das tendências entre 2011 e 2013. *J. Bras. Nefrol*. 2014;36(4):476-481

SESSO, R. et al. Dialysis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil. *Int J Technol Assess Health Care*, v. 23, n. 1, p. 126-30, Winter 2007.

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.

Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol*, Brasil, v. 31, Supl.1, p.S2-5, 2009.

SPRAGUE SM, LLACH F, AMDAHL M, TACCETTA C, BATLLE D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63(4):1483–90.A1:A73

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.

Supplement to: The EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482-94.

TENG, M. et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*, v. 349, n. 5, p. 446-56, Jul 31 2003.

TENTORI, F. et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int*, v. 70, n. 10, p. 1858-65, Nov 2006.

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.

UREÑA P, JACOBSON SH, ZITT E, VERVLOET M, MALBERTI F, ASHMAN N, et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice--the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Sep;24(9):2852-9.

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.