

Relatório de **recomendação**

Nº 704

M E D I C A M E N T O

Fevereiro/2022

Cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica estágio 5D

2022 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração de estudos

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU, UNIVERSIDADE ESTADUAL JÚLIO DE MESQUITA FILHO – NATSHCFMB - UNESP

Daniela Ponce

Silvana Andrea Molina Lima

Juliana Machado Rugolo

Marília Mastrocolla de Almeida Cardoso

Luis Gustavo Modelli de Andrade

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thais Conceição Borges - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELAS

Tabela 1. Impacto orçamentário em 5 anos para o tratamento do HPTS à DRC na população em diálise com o uso de análogos de vitamina D com a ampliação do uso do cinacalcete (Cenário DAF).	32
Tabela 2. Contribuições técnico-científicas da Consulta pública nº 114, de acordo com a origem.	38
Tabela 3. Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 114, no formulário técnico-científico.	39
Tabela 4. Contribuições de experiência ou opinião da Consulta pública nº 114, de acordo com a origem.	40
Tabela 5. Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 114, no formulário de experiência ou opinião.	40

QUADROS

Quadro 1. Classificação da Doença Renal Crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG).....	14
Quadro 2. Recomendações dos valores de referência para cálcio, fósforo e PTH para pacientes com DRC 5D de acordo com diferentes diretrizes.....	16
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	19
Quadro 4. Comparativo entre o preço de fábrica e o PMVG disponibilizados na lista de preços definida pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e o preço praticado em compras públicas.	20
Quadro 5. Pergunta estruturada PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) para busca e seleção de evidências.	21
Quadro 6. Avaliação do risco de viés da revisão sistemática Palmer et al., 2020.	22
Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.....	29
Quadro 8. Resultados da análise de custo-efetividade.	31
Quadro 9. Medicamentos para o tratamento de pacientes adultos portadores de hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica.....	34

FIGURAS

Figura 1. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos na prevenção de mortalidade por todas as causas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: RR= 0,96; IC95%: 0,62-1,50; valor p = 0,87. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%. 23

Figura 2. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos na prevenção de mortalidade por causas cardiovasculares. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os

grupos: RR= 0,25; IC95%: 0,03-2,28; valor p =0,22. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%. 23

Figura 3. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos nos níveis séricos de PTH. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: SMD = -1,78; IC95%: -2,75, -0,82. SMD < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%..... 24

Figura 4. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos nos níveis séricos de cálcio. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: SMD = -4,90; IC95%: -6,75, -3,04; valor p < 0,00001. SMD < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%. 24

Figura 5. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos nos níveis séricos de fósforo. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: SMD= -1,19; IC95%: -2,01, -0,37; valor p < 0,00001. SMD < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%. 25

Figura 6. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado ao placebo e outros tratamentos na prevenção de incidência de eventos cardiovasculares. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: RR= 1,62; IC95%: 0,61-1,43; valor p = 0,33). Risco Relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%. 25

Figura 7. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado ao grupo controle na prevenção de incidência de fraturas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: RR=0,52; IC95%: 0,12-2,27; valor p= 0,39. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%. 26

Figura 8. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos no controle do produto Ca x P. Houve diferença significativa entre os grupos: SMD= -3,00; IC95%: -5,49,-0,50; valor p < 0,00001. SMD < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%..... 26

Figura 9. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado ao grupo controle na prevenção de paratireoidectomia. Houve diferença significativa entre os grupos: RR= 0,21; IC95%: 0,05-0,83; valor p < 0,03. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%. 27

Figura 10. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outras intervenções na incidência de náuseas. Houve diferença significativa entre os grupos: (RR = 2,39; CI: 1,23–4,66; p < 0,01). Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%..... 27

Figura 11. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado com outras intervenções na incidência de vômitos. Não houve diferença significativa entre os grupos: RR=1,65; IC95%: 1,00-2,75; valor p= 0,05. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%. 28

Figura 12. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado com outras intervenções na ocorrência de diarreia. Não houve diferença significativa entre os grupos: RR=1,16; IC95%: 0,87-1,56; valor p= 0,31. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%. 28

Figura 13. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado com outras intervenções na ocorrência de hipocalcemia. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: RR = 8,46; CI: 5,48–13,05; $p < 0,00001$). Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.29

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	10
2	CONFLITOS DE INTERESSE.....	10
3	RESUMO EXECUTIVO	11
4	INTRODUÇÃO.....	14
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	14
	4.2 Tratamento recomendado	15
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	18
	5.1 Preço proposto para ampliação de uso	20
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
	6.1 Caracterização da revisão selecionada para síntese das evidências	21
	6.2 Avaliação da qualidade dos estudos.....	21
	6.3 Síntese dos resultados	22
	6.4 Avaliação da qualidade da evidência.....	29
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	31
	7.1 Avaliação econômica	31
	7.2 Impacto orçamentário	31
8	ACEITABILIDADE.....	32
9	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	33
10	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	33
11	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	34
12	CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
13	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	36
14	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	37
15	CONSULTA PÚBLICA.....	37
	15.1 Contribuições técnico-científicas.....	38
	15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião	40
	15.3 Avaliação global das contribuições.....	43
16	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	43
17	DECISÃO	43

18 REFERÊNCIAS	45
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	47
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	84
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	90

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da ampliação de uso do cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica estágio 5D no âmbito Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia/efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do cinacalcete, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cinacalcete

Indicação: Hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica estágio 5D.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS)

Introdução: O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença crônica renal (DRC) é caracterizado por elevados níveis séricos de paratormônio (PTH), hiperplasia das glândulas paratireoides, doença óssea de alto remanejamento e doença cardiovascular. O nível de PTH considerado adequado para pacientes com DRC estágio 5D está situado entre 150 e 300 pg/ml ou duas a nove vezes o valor limite do método de dosagem. Segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2020, estima-se que 144.779 pacientes se encontram em tratamento dialítico no Brasil. Destes, aproximadamente 18% apresentavam níveis de PTH acima de 600 pg/mL em 2019, enquanto em 2014 eram em torno de 26%, sugerindo que houve certo impacto na redução dos níveis de PTH com a incorporação do paricalcitol e cinacalcete e implementação do PCDT em 2017. Para a redução dos níveis do PTH, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: ativadores não seletivos do receptor da vitamina D (calcitriol e alfacalcidol), ativadores seletivos de VDR (paricalcitol) e calcimiméticos (cinacalcete). Dentre os medicamentos supracitados, o SUS disponibiliza calcitriol oral, tendo sido descontinuados sua apresentação intravenosa, em 2020, e o alfacalcidol oral, em 2017. Em relação ao paricalcitol, sua disponibilização no SUS está voltada aos pacientes com PTH igual ou superior a 500 pg/ml e, para o cinacalcete, aos pacientes com níveis de PTH acima de 800 pg/ml. Neste sentido o objetivo deste documento foi analisar novas evidências científicas existentes sobre o uso do cinacalcete, visando sua ampliação de uso para o tratamento do HPTS associado à DRC estágio 5D como primeira linha para os pacientes com PTH > 300 pg/ml na presença de hiperfosfatemia e hipercalcemia, ou em substituição ao paricalcitol em pacientes que apresentem os efeitos adversos hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia sem melhora após ajuste do banho de diálise, do quelante de fósforo e da redução da dose do paricalcitol ou ainda em associação ao paricalcitol naqueles pacientes que não atingiram os níveis alvo de PTH (< 300 pg/ml).

Pergunta: O uso do cinacalcete é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com Hiperparatireoidismo secundário à DRC estágio 5D, quando comparado aos análogos da vitamina D?

Evidências clínicas: A busca das evidências foi realizada nas bases de dados The Cochrane Library, MedLine (via PubMed), Embase (Elsevier), PubMed Central, Epistemonikos, NICE e Biblioteca Virtual de Saúde. Ao final, uma revisão sistemática foi incluída para a síntese de evidências. Em relação aos desfechos primários, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle para os níveis de PTH (SMD = -1,78; IC95%: -2,75, -0,82; $p < 0,00001$), porém, não foram observadas diferenças significativas para mortalidade por todas as causas (RR=0,96; IC95%:0,62-1,50; $p=0,87$) e mortalidade por causa cardiovascular (RR=0,25; IC95%:0,03-2,28; $p=0,22$). Para os desfechos secundários, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle para os níveis séricos de cálcio (SMD= -4,90; IC95%: -6,75, -3,04; $p < 0,00001$), níveis séricos de fósforo (SMD=-1,19; IC95%: -2,01, -0,37; $p < 0,00001$) e produto Ca x P (SMD= -3,00; IC95%: -5,49, -0,50; $p < 0,00001$). O uso do cinacalcete também foi estatisticamente significativo na prevenção de paratireoidectomia, quando comparado ao tratamento padrão (RR=0,21; IC95%: 0,05-0,83; $p < 0,03$). Não houve diferença significativa entre os grupos para redução na incidência de eventos cardíacos (RR=1,62; IC95%: 0,61-1,43; $p=0,33$) e na prevenção de fraturas (RR=0,52; IC95%: 0,12-2,27; valor $p= 0,39$). Em relação aos desfechos de segurança da tecnologia, observou-se risco aumentado para eventos gastrointestinais como náuseas (RR=2,39; CI: 1,23-4,66; $p < 0,01$) para o grupo que recebeu cinacalcete. Foi observado também um risco elevado na incidência de hipocalcemia no grupo que recebeu o cinacalcete em comparação com o grupo controle (RR=8,46; CI: 5,48-13,05; $p < 0,00001$). Segundo o GRADE, a qualidade da evidência foi classificada como moderada para os desfechos mortalidade, paratireoidectomia e a maioria dos desfechos de segurança. Em geral, os demais foram de baixa qualidade da evidência.

Avaliação econômica: Com base nos dados da literatura, foi construído um modelo de árvore de decisão para a análise de custo-efetividade, que considerou o desfecho de paratireoidectomia evitada e um horizonte temporal de 1 ano. Como resultado da comparação cinacalcete vs análogos da vitamina D (paricalcitol) na perspectiva do SUS, a análise mostrou

que o uso de cinacalcete resulta em economia pontual de R\$ 1.394,64 ao ano e uma efetividade incremental de 0,08, em relação a paratireoidectomia evitada. A RCEI foi de - R\$ 17.653,67 por paratireoidectomia evitada para o cinacalcete, já que se mostrou mais efetivo e mais barato comparado ao paricalcitol. Portanto, cinacalcete foi dominante para evitar paratireoidectomias.

Análise de impacto orçamentário: Considerados três cenários, sendo dois de demanda aferida, com dados do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF) e da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS); e um cenário de abordagem epidemiológica, baseado nos dados da SBN. Como resultados, estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do cinacalcete no SUS estará entre - R\$ 1.640.864,62 e R\$ 12.754.246,38 no primeiro ano, considerando os cenários principal baseado nos dados do DAF e do SABEIS e o cenário epidemiológico baseado nos dados da SBN. Já ao final de 5 anos após a ampliação do uso, estimou-se um impacto incremental entre - R\$ 10.740.743,86 e R\$ 94.812.141,73; considerando os mesmos cenários. (Anexo 3).

Recomendações internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda cinacalcete 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 agência da Escócia, o *Scottish Medicines Consortium*, não recomenda o uso de cinacalcete em pacientes com HPTS.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Identificou-se apenas um medicamento, denominado etelcalcetide, o qual não possui registro sanitário na Anvisa. Entretanto, obteve registro na Europa (EMA) em 2016 e nos EUA (FDA) em 2017.

Considerações finais: O cinacalcete foi incorporado pelo SUS em 2015, sendo contemplado como terceira linha de tratamento para pacientes com HPTS à DRC, em diálise. Entretanto, diretrizes nacionais e internacionais discordam das atuais indicações restritas do uso do cinacalcete. As evidências clínicas selecionadas demonstraram que cinacalcete é mais eficaz que os análogos da vitamina D, como calcitriol e paricalcitol, nos desfechos de prevenção de paratireoidectomia e níveis séricos de PTH, fósforo, cálcio e produto cálcio x fósforo, enquanto que não foram observadas diferenças significativas na mortalidade geral e de causa cardiovascular. O cinacalcete aumentou o risco de hipocalcemia e sintomas gastrointestinais como náuseas em comparação ao tratamento padrão. A análise de custo-efetividade demonstrou que o uso de cinacalcete resulta em uma economia para o SUS, além de ser mais efetivo que o paricalcitol. Portanto, cinacalcete foi dominante para evitar paratireoidectomias. Quanto à avaliação do impacto orçamentário, estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do cinacalcete no SUS estará entre - R\$ 1.640.864,62 e R\$ 12.754.246,38 no primeiro ano. Já ao final de 5 anos após a ampliação do uso, estimou-se um impacto incremental entre - R\$ 10.740.743,86 e R\$ 94.812.141,73; a depender do cenário considerado.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 54/2021 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 14/09/2021 a 20/09/2021 e três pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de definição consensual por parte do grupo de inscritos. No relato, o participante descreveu sua experiência de tratamento com o cinacalcete – que era suspenso e retomado quando as alterações nos níveis de PTH assim exigiam. O paciente não mais utiliza o medicamento desde a realização do segundo transplante renal, visto que desde então os níveis de PTH se mantêm estáveis.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 104ª Reunião Ordinária, no dia 09 de dezembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso do cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de PTH acima de 300 pg/ml e na ausência de hipocalcemia e para pacientes transplantados renais com PTH acima de 120 pg/ml ou com hipercalcemia. Os membros da Conitec consideraram que o cinacalcete, embora sem benefícios adicionais quanto à mortalidade dos pacientes em diálise, possui eficácia superior e segurança semelhante ao comparador paricalcitol, diminuindo o risco de realização de paratireoidectomia nos pacientes em diálise, a qual é uma cirurgia complexa e realizada apenas em determinados serviços de referência. Além disso, considerou-se que cinacalcete se mostrou custo-efetivo e que representaria uma economia de recursos para o SUS.

Consulta pública: Foram recebidas 17 contribuições, sendo três pelo formulário técnico-científico e 14 pelo formulário sobre experiência ou opinião. A maioria das contribuições de cunho técnico-científico recebidas foram favoráveis à recomendação inicial da Conitec. Não houve apresentação de dados sobre evidências clínicas, análise de impacto

orçamentário ou avaliação econômica. As 14 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema concordaram com a recomendação inicial da Conitec.

Recomendação final da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 09 de fevereiro de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a ampliação de uso do cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de PTH acima de 300 pg/ml e na ausência de hipocalcemia e para pacientes transplantados renais com PTH acima de 120 pg/ml ou com hipercalcemia. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 700/2022.

Decisão: Ampliar o uso do cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de PTH acima de 300 pg/ml e na ausência de hipocalcemia e para pacientes transplantados renais com PTH acima de 120 pg/ml ou com hipercalcemia, e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 37, publicada no Diário Oficial da União nº 72, seção 1, página 448, em 14 de abril de 2022.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo, acompanhada de comorbidades muitas vezes mais graves do que a própria perda da função renal. Dentre elas, destacam-se os distúrbios do metabolismo ósseo e mineral (DMO), que levam à doença óssea e cardiovascular. Dessa forma, o DMO-DRC, além de poder resultar em fraturas, dor, deformidades ósseas e menor velocidade de crescimento nas crianças, também é fator de risco para calcificação vascular e associa-se a miocardiopatia e hipertrofia do ventrículo esquerdo, com consequente aumento do risco para doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca e morte de causa cardiovascular. Os mecanismos comuns entre a doença óssea e cardiovascular se apoiam nas crescentes evidências de que alterações na remodelação óssea favorecem o desenvolvimento de calcificações extraósseas, principalmente vasculares.^{1,2}

As alterações no metabolismo mineral e ósseo são frequentes na DRC, observadas já nos estágios iniciais da DRC, quando a taxa de filtração glomerular está em torno de 60 ml/min (estágio 3), e progredem com o declínio da função renal. Portanto, o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) se instala precocemente, agrava-se durante o tratamento dialítico (estágio 5D) e, muitas vezes, não se resolve nem mesmo com o transplante renal bem-sucedido.³

Quadro 1. Classificação da Doença Renal Crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG).

Estágio	TFG (mL/min por 1,73m ²)	Descrição
1	> 90	Lesão renal com TFG normal ou aumentada
2	60-89	Lesão renal com TFG levemente diminuída
3 (A e B)	30-59	TFG moderadamente diminuída
4	15-29	TFG gravemente diminuída
5	< 15	Falência renal
5D	< 15 em diálise	Falência renal em terapia substitutiva

Os níveis de cálcio e fósforo e de seus hormônios reguladores, paratormônio (PTH) e calcitriol, são alterados por múltiplos fatores e o HPTS é uma das manifestações clássicas dos DMO-DRC, o qual resulta de uma resposta adaptativa às alterações da homeostasia do fósforo e do cálcio decorrente da perda de função renal. Retenção de fósforo e consequente hiperfosfatemia, hipocalcemia, deficiência de calcitriol, aumento dos níveis séricos de PTH e do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) e resistência óssea à ação do PTH são mecanismos envolvidos na fisiopatogenia do HPTS decorrente da diminuição da função renal.^{4,5}

Mais detalhadamente, a vitamina D, o cálcio, o fósforo e o 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.⁶

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. 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.⁵

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 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.⁷

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.³

As complicações decorrentes do HPTS estão ligadas ao risco aumentado de calcificação cardiovascular, mortalidade por causa cardiovascular e mortalidade geral. Além das complicações citadas, as esqueléticas encontram-se bem frequentes, sendo os sintomas clínicos mais comuns dores ósseas, artralguas fraturas, deformações esqueléticas com alterações estruturais, ruptura de tendões, entre outros.³

Segundo censo de 2020 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), estima-se que 144.779 pacientes se encontram em diálise, dos quais 82% recebem tratamento dialítico custeado com recursos do SUS. Destes, aproximadamente, 18% apresentavam níveis de PTH acima de 600 pg/mL em 2019^{8,9}, índices inferiores aos observados de 2014 a 2016, ou seja, antes da implementação do PCDT de 2017.

4.2 Tratamento recomendado

Estão disponíveis algumas diretrizes internacionais que estabelecem os limites para os principais parâmetros referentes ao tratamento de distúrbios no metabolismo ósseo-mineral decorrentes de HPTS à 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.¹⁰

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. Foi essa primeira versão do KDIGO, em 2006, que alterou a nomenclatura das anomalias do metabolismo mineral de osteodistrofia renal (ODR) para distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC). O termo ODR continua a ser utilizado para descrever anomalias da morfologia óssea. Sua segunda versão de 2009 trata do diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento do DMO secundário à DRC¹¹, a qual foi atualizada em 2017.¹²

Segundo o KDIGO 2017, em pacientes com DRC estágios 3A a 5, o nível ideal de PTH não é conhecido. No entanto, sugere que esses pacientes com níveis de PTH intacto aumentando progressivamente ou persistentemente acima do limite superior, sejam avaliados quanto a fatores modificáveis, incluindo hiperfosfatemia, hipocalcemia, alta ingestão de fosfato e deficiência de vitamina D e que calcitriol ou análogos seletivos de vitamina D não sejam usados rotineiramente (2C), devendo-se reservar o uso de calcitriol e análogos seletivos da vitamina D para pacientes com DRC estágios 4 e 5 com HPTS grave e progressivo, sem definir os valores de PTH.

Natoli et al., em revisão sistemática (RS) publicada em 2013, que incluiu sete estudos observacionais com pacientes adultos em diálise, objetivaram avaliar a associação entre mortalidade e níveis de PTH, fósforo e cálcio. Nas metanálises, níveis de fósforo superiores aos referentes (4 estudos, RR = 1,20, IC de 95% = 1,15-1,25), cálcio (3 estudos, RR = 1,10, IC95% = 1,05-1,14) e PTH (5 estudos, RR = 1,11, IC 95% = 1,07-1,16) foram significativamente associados com aumento da mortalidade. Efeito protetor foi observado para valores de cálcio inferior ao de referência (RR = 0,86, IC 95% = 0,83-0,89)¹³. Destaca-se que os valores médios de PTH considerados como referência foram de 225-250 pg / mL em todos os estudos, com exceção de Dukkipati et al., 2010, para o qual o intervalo de referência foi de 300–600 pg / mL.¹⁴

Além do KDIGO 2017, o Canadá e o Japão também estabeleceram suas próprias recomendações para controlar a desordem mineral e óssea em pacientes com DRC 5D, conforme pode ser visto no Quadro 2.^{12,15,16}

Quadro 2. Recomendações dos valores de referência para cálcio, fósforo e PTH para pacientes com DRC 5D de acordo com diferentes diretrizes.

Parâmetro	KDIGO 2017	Canadian Society, 2020	Japanese Society, 2013
Cálcio (mg/dl)	8,4-10,2	8,4-10,2	8,4 – 10,2
Fósforo (mg/dl)	3,5-5,5	3,5-5,5	3,5-6,0
PTH (pg/ml)	2-9 vezes o limite superior do método	2-9 vezes o limite superior do método	60 – 240

De acordo com as diretrizes internacionais e recomendações da SBN, o tratamento de HPTS está centrado no controle dos níveis de fósforo, cálcio e PTH. Entretanto, alguns estudos abordam e relatam a grande dificuldade dos pacientes em atingir esses principais parâmetros simultaneamente.¹⁷

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) publicou os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Osteodistrofia Renal e de Hiperfosfatemia na DRC em 2010, e em 2017, o PCDT do Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica (DMO-DRC), que é resultado da união dos dois PCDTs prévios. O primeiro recomendava que os níveis de PTH estivessem entre 2 a 9 vezes o limite superior ao do método utilizado para dosagem e, inicialmente, o paciente deveria ser tratado para corrigir a hipocalcemia e/ou hiperfosfatemia. Caso os níveis de PTH não fossem corrigidos com as medidas adotadas, os pacientes deveriam ser tratados com alfalcidol ou calcitriol. O PCDT vigente recomenda os mesmos valores alvo de referências para o PTH, com tratamento inicial visando corrigir a hipocalcemia e/ou hiperfosfatemia. Se valores de PTH intacto permanecerem elevados, para controle de sua secreção, podem ser utilizados calcitriol via oral ou endovenoso, sendo descontinuado o uso do alfalcidol devido à baixa prescrição e resultados similares ao calcitriol.

Paricalcitol é alternativa de tratamento de HPTS para pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH igual ou superior a 500 pg/mL que apresentarem hipercalcemia e ou hiperfosfatemia com uso de calcitriol em, pelo menos, duas tentativas de tratamento apesar da dieta, diálise adequada e uso apropriado de quelantes de fósforo; ou para pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH persistentemente superior a 500 pg/mL sem resposta a 3 meses de tratamento com calcitriol. Já o cinacalcete, um calcimimético, é elegível para o tratamento do HPTS, segundo o PCDT vigente em pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH acima de 800 pg/mL e com níveis de cálcio sérico acima de 8,4 mg/dL, ou naqueles com PTH entre 600 e 800 pg/mL associado a fósforo sérico persistentemente elevado apesar da dieta, diálise adequada e uso apropriado de quelantes de fósforo em, pelo menos, três medidas consecutivas mensais e com nível sérico de cálcio acima de 8,4 mg/dL (ou do valor mínimo de referência do método); ou a cálcio sérico persistentemente elevado apesar do uso apropriado de quelantes de fósforo e concentração de cálcio do dialisato de 2,5 meq/L ou 3,0 mEq/L ou na ausência de resposta ao tratamento com calcitriol ou paricalcitol mesmo que os níveis de cálcio e fósforo se apresentem dentro dos limites da normalidade ou que apresentem hiperfosfatemia ou hipercalcemia com essas terapias apesar do ajuste da dose em, pelo menos, duas ou três medidas consecutivas mensais.

Segundo a SBN e as diretrizes internacionais (KDIGO, Canadense e Japonesa)^{12,15,16} a escolha do paricalcitol dependerá dos níveis de PTH, cálcio e fósforo. Nos pacientes em que o PTH intacto encontra-se acima de 300 pg/ml apesar da dieta, da diálise adequada e do uso apropriado de quelantes, recomenda-se iniciar o uso de paricalcitol. Hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia contraídicam o uso de calcitriol e paricalcitol, sendo nesses casos, o cinacalcete a primeira opção¹⁸. De acordo com o PCDT vigente, o cinacalcete é indicado para pacientes com níveis de PTH acima de 800 pg/ml, ou já com altas doses de calcitriol ou paricalcitol para manutenção dos níveis de PTH < 300 pg/ml, ou ainda

para pacientes após um ano de transplante renal com PTH acima de 120 pg/ml e hipercalcemia. Se o paciente apresentar hipocalcemia, é necessário a normalização dos níveis do cálcio para que possa ser utilizado o cinacalcete.¹⁸

Também se acredita que quando o PTH se encontra acima de 500 pg/mL, a chance de resposta ao tratamento é reduzida, devendo ser introduzido medicamento injetável. Como a apresentação intravenosa do calcitriol (calcigex) foi descontinuada no presente ano (2021), deve ser revisada a indicação de novo pontos de corte tanto do paricalcitol como do cinacalcete para pacientes com DRC estágio 5, considerando-se também os níveis de cálcio e fósforo.^{4,12}

De acordo com as diretrizes KDIGO 2017¹², Canadian Society¹⁵, Japanese Society¹⁶ e *Renal Association*, as três classes de drogas, calcimiméticos, calcitriol e paricalcitol são terapias aceitáveis para pacientes com DRC 5D que requerem terapia para redução do PTH e a escolha do tratamento deve ser individual e guiada pelos níveis de PTH, dose e uso concomitante das drogas, bem como pelos níveis de cálcio e fósforo. Paricalcitol e cinacalcete não são terapias concorrentes e sim complementares, sendo paricalcitol a primeira opção quando PTH acima de 300 pg/ml na ausência de hipercalcemia e hiperfosfatemia, e quando presentes, cinacalcete seria a primeira opção. Tornam-se complementares quando após três meses de uso de uma delas, o PTH alvo entre 150-300 pg/ml não é atingido, na ausência de contraindicação da droga complementar, ou seja, paricalcitol ou cinacalcete, e com dieta, quelante de fósforo e diálise adequados.

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: hipercalcemia 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 no dialisato, calcificações 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)¹⁹.

Assim, para a redução dos níveis do PTH, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: ativadores não seletivos do VDR (calcitriol), ativadores seletivos de VDR (paricalcitol) e calcimiméticos (cinacalcete), sendo as três disponibilizadas pelo SUS²⁰.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O cinacalcete é um agente calcimimético que reduz diretamente os níveis de PTH por aumentar a sensibilidade do receptor ao cálcio extracelular²⁰.

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Cinacalcete
Nome comercial	Mimpara® (medicamento de referência)
Apresentação	Comprimidos revestidos de 30 mg ou 60 mg em embalagens com 30 comprimidos revestidos
Detentor do registro	AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA. (18.774.815/0001-93)
Fabricante	Patheon Inc.- Canadá
Indicação aprovada na Anvisa	<p>Tratamento do hiperparatiroidismo secundário (HPT) em pacientes com doença renal em estágio final (ESRD = <i>end-stage renal disease</i>) em diálise de manutenção;</p> <p>Pode ser usado como parte de um regime terapêutico que inclua quelantes de fósforo e/ou análogos de Vitamina D, se adequado.</p> <p>Redução da hipercalcemia em pacientes com carcinoma da paratireóide. HPT primário para aqueles cuja paratireoidectomia seria indicada em função dos níveis de cálcio, porém não é clinicamente apropriada ou é contraindicada.</p>
Indicação proposta	Tratamento do HPTS associado à DRC de pacientes com DRC 5D com níveis de PTH intacto igual ou superior a 500 pg/ml que apresentem hiperfosfatemia ou hipercalcemia com o uso de análogos de vitamina D, ou que necessitem de calcitriol acima de 1 µg em dias alternados ou paricalcitol acima de 0,1 ucg/kg em dias alternados para manutenção dos níveis de PTH < 300 pg/ml, ou ainda para pacientes após um ano de transplante renal com PTH acima de 120 pg/ml e hipercalcemia
Posologia e Forma de Administração	Administração oral. Dose inicial: 30 mg ao dia. A dose máxima administrada com segurança nos estudos clínicos foi de 180 mg ao dia. A dose deve ser ajustada a cada 2 a 4 semanas com o objetivo de atingir os níveis de PTH intacto em pacientes com DRC 5D entre 1,5 e 3 vezes o limite superior (PTH i entre 150 e 300 pg/ml para PTH). Durante qualquer período de ajuste de dose, o cálcio sérico deve ser monitorado mais frequentemente e, se um nível inferior a 7,5 mg/dl for observado, a dose deve ser ajustada até que este parâmetro seja normalizado. Se, em qualquer momento, o nível de iPTH diminuir para menos de 150 pg/ml, a dosagem de MIMPARA® (cinacalcete) deve ser diminuída
Registros na Anvisa	Registro: 102440001 Processo: 25351.733533/2013-22 Validade: 01/01/2028
Contraindicações:	Não deve ser administrado a pacientes com hipocalcemia ou hipersensibilidade (alergia) a algum componente do produto
Cuidados e Precauções:	<p>Crianças e adolescentes: Mimpara não é indicado para uso em pacientes pediátricos.</p> <p>Idosos: não existem diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do cinacalcete devido à idade</p>
Eventos adversos:	<p>Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Náusea e vômito, estas reações adversas são normalmente muito suaves e passageiras.</p> <p>Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Tontura; Sensação de dormência ou formigamento (parestesia); Perda ou diminuição de apetite (anorexia); Dor muscular (mialgia); Fraqueza (astenia); Erupção cutânea; Redução dos níveis de testosterona; Nível elevado de potássio no sangue (hipercalcemia); Reações alérgicas (hipersensibilidade); Dor de cabeça; Crises epiléticas (convulsões ou ataque); Pressão sanguínea baixa (hipotensão); Infecção respiratória superior; Dificuldades em respirar (dispnéia); Tosse; Indigestão (dispepsia); Diarréia; Dor abdominal, dor abdominal – superior; Constipação; Espasmo muscular; Dor nas costas; Nível baixo de cálcio no sangue (hipocalcemia)</p>

Fonte: Bula do medicamento e Consulta aos produtos regularizados na ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/>).

5.1 Preço proposto para ampliação de uso

Em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), foram identificadas as compras mais recentes do cloridrato de cinacalcete, nas apresentações de comprimidos de 30 mg e 60 mg, pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) no valor de R\$ 1,08 e R\$ 2,17 respectivamente, no período de 18/04/2020 a 18/10/2021. Um comparativo entre os diferentes preços está apresentado no Quadro 4.

Quadro 4. Comparativo entre o preço de fábrica e o PMVG disponibilizados na lista de preços definida pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e o preço praticado em compras públicas.

Apresentação	Preço de Fábrica 18%*	Preço PMVG 18%*	Preço unitário praticado em compras públicas**
Cloridrato de cinacalcete de 30mg em embalagens com 30 comprimidos	R\$ 522,28	R\$ 409,83	R\$ 1,08
Cloridrato de cinacalcete de 60mg em embalagens com 30 comprimidos	R\$ 1021,50	R\$ 801,57	R\$ 2,17

*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS DE FÁBRICA E MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (ICMS 18%), da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), publicada em 10/10/2021 e atualizada em 14/10/2021. **Preço unitário das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS), conforme o SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 18/10/2021.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta seção é apresentar as novas evidências científicas existentes sobre eficácia e segurança do cinacalcete para o tratamento do HPTS à DRC estágio 5D em pacientes com falha terapêutica aos análogos da vitamina D para manutenção dos níveis de PTH < 300 pg/ml, ou como primeira linha nos pacientes com HPTS moderado (PTH > 500 pg/ml) na presença de hiperfosfatemia e hipercalcemia, ou seja, com contraindicação para o uso dos análogos de vitamina D, ou ainda para pacientes após um ano de transplante renal com PTH acima de 120 pg/ml e hipercalcemia.

Os desfechos considerados clinicamente relevantes foram: níveis séricos de PTH, calcificação vascular, eventos cardíacos, fraturas ósseas, mortalidade geral e de causa cardiovascular e paratireoidectomia. Foram considerados eventos adversos a hipocalcemia, náuseas e vômitos.

Somente foram avaliados os estudos que se enquadraram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se no quadro 5.

Quadro 5. Pergunta estruturada PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) para busca e seleção de evidências.

População	Portadores de hiperparatireoidismo secundário à DRC estágios 5D
Intervenção	Cinacalcete
Comparador	Tratamento padrão (calcitriol); paricalcitol
Desfechos	Desfechos de eficácia e/ou efetividade: Primários: Mortalidade por todas as causas e cardiovascular, Nível sérico de PTH Secundários: Nível sérico de Cálcio, Nível sérico de Fósforo, Produto Cálcio x Fósforo (Ca x P); Eventos cardíacos; Calcificação vascular; Fraturas ósseas; paratireoidectomia Desfechos de segurança: Eventos gastrointestinais; Hipocalcemia

Pergunta norteadora: O uso do medicamento cinacalcete é eficaz e seguro em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC quando comparado ao tratamento padrão disponível no SUS?

6.1 Caracterização da revisão selecionada para síntese das evidências

A revisão de Palmer et al., 2020²¹ foi escolhida como referência por se tratar de uma revisão com alta qualidade metodológica e também por incluir o maior número de estudos envolvendo o cinacalcete. Como referência adicional com o intuito de apresentar resultados para o desfecho de calcificação vascular não analisado por Palmer et al, 2020, foi incluída a evidência adicional (Eddington et al., 2021).

Palmer et al., 2020²¹ é uma revisão sistemática com metanálise em rede que avaliou as diversas opções terapêuticas para indivíduos portadores de hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, com valores de PTH de 660,64 +- 328,45 pg/ml, que incluiu pacientes com DRC em estágio 5 sob tratamento de diálise, pacientes com DRC em estágio 3-4 e pacientes com DRC que receberam transplantes renais. Além dos diferentes grupos de pacientes, foram realizadas 5 diferentes comparações com o cinacalcete: (1) placebo; (2) vitamina D; (3) associado à baixa dose de vitamina D *versus* vitamina D; (4) paratireoidectomia; (5) tratamento padrão (calcitriol ou paricalcitol).

6.2 Avaliação da qualidade dos estudos

Não foi encontrada uma ferramenta que avalie a qualidade de revisões sistemáticas em rede, portanto, a qualidade da revisão sistemática Palmer et al, 2020 foi avaliada utilizando a ferramenta AMSTAR-2²³, indicada para a avaliação de revisões sistemáticas com metanálise direta. Seguindo as recomendações da AMSTAR-2, a confiança geral no resultado de Palmer et al., 2020 foi classificado em alta (15/16; 93,75%), na qual considerou-se apenas o item 7 como inadequado. A avaliação final, de acordo com o AMSTAR-2, está apresentada no Quadro 6 abaixo.

Quadro 6. Avaliação do risco de viés da revisão sistemática Palmer et al., 2020.

		AMSTAR-2																
Revisão Sistemática		Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Item 12	Item 13	Item 14	Item 15	Item 16	Confiança na revisão
1	Palmer et al, 2020	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Moderada

Legenda: Verde “Sim”; Vermelho “Não”; Amarelo “Sim Parcial”

De acordo com a análise da qualidade dos ensaios clínicos incluídos em Palmer et al., 2020, a maioria dos estudos apresentou risco incerto na geração da sequência de randomização e no sigilo de alocação. Além destes, Palmer et al., 2020 identificou que grande parte dos estudos apresentou alto risco de viés para as perdas de seguimento de participantes dos estudos ou *missings* para os desfechos avaliados (viés de atrito).⁴¹

De acordo com Palmer et al. 2020, não houve evidência de assimetria nos gráficos de funil (*Funnel plot*). Além disso, a análise de sensibilidade forneceu uma estimativa de tratamento semelhante para os níveis de PTH sérico e hipocalcemia. Especificamente, os resultados foram semelhantes quando as análises incluíram apenas ensaios em adultos tratados com diálise de manutenção.

6.3 Síntese dos resultados

Efeitos desejáveis da tecnologia

Desfechos Primários:

Desfecho 1. Mortalidade por todas as causas

Em relação à mortalidade por todas as causas comparando cinacalcete *versus* outras intervenções, foram incluídos 10 ECR, totalizando 2.153 pacientes. Não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com outras intervenções (RR= 0,96; IC95%: 0,62-1,50; valor p = 0,87).

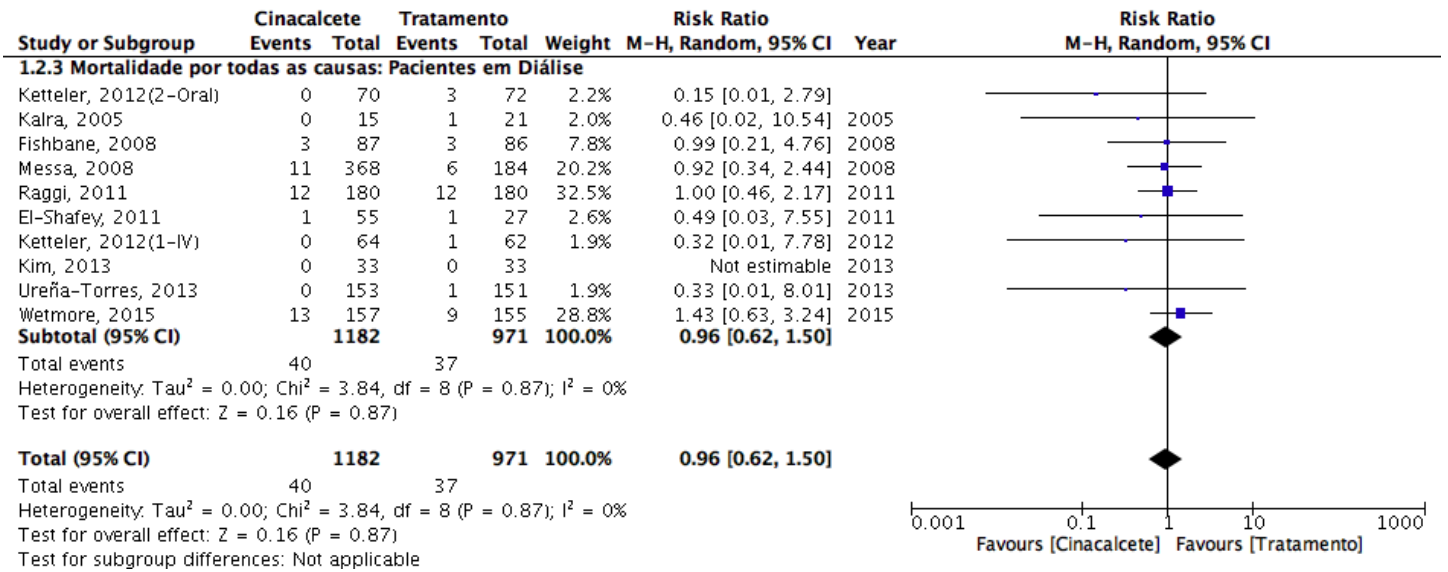


Figura 1. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos na prevenção de mortalidade por todas as causas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: RR= 0,96; IC95%: 0,62-1,50; valor p = 0,87. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 2: Mortalidade cardiovascular

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle (RR= 0,25; IC95%: 0,03-2,28; valor p =0,22).

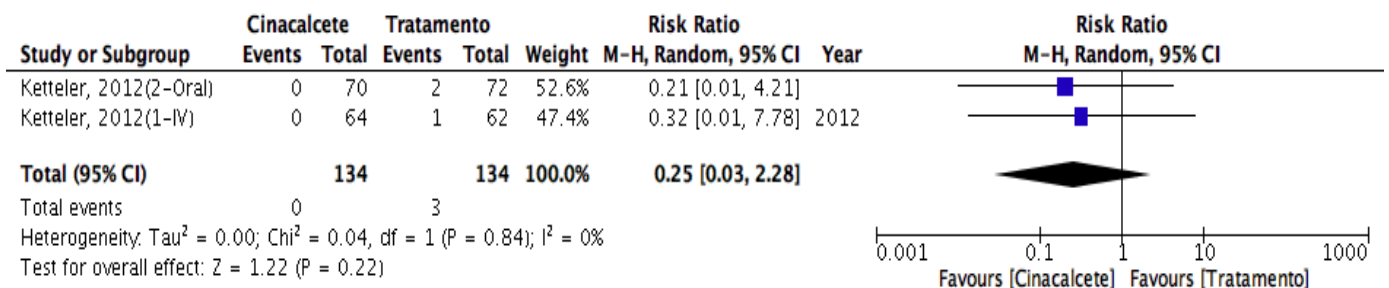


Figura 2. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos na prevenção de mortalidade por causas cardiovasculares. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: RR= 0,25; IC95%: 0,03-2,28; valor p =0,22. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 3: Nível sérico de PTH

A análise total revelou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos favorecendo o cinacalcete na diminuição dos níveis de PTH em comparação com outros tratamentos (SMD = -1,78; IC95%: -2,75, -0,82; p < 0,00001).

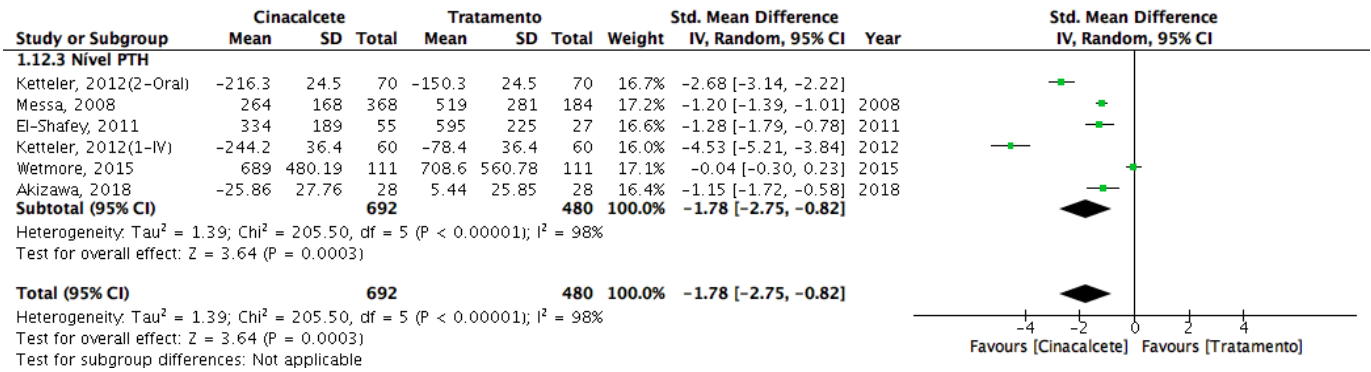


Figura 3. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos nos níveis séricos de PTH. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: SMD = -1,78; IC95%: -2,75, -0,82. SMD < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfechos Secundários:

Desfecho 4: Nível sérico de Cálcio

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos favorecendo o cinacalcete na diminuição dos níveis séricos de cálcio quando comparado a outros tratamentos (SMD = -4,90; IC95%: -6,75, -3,04; p < 0,00001).

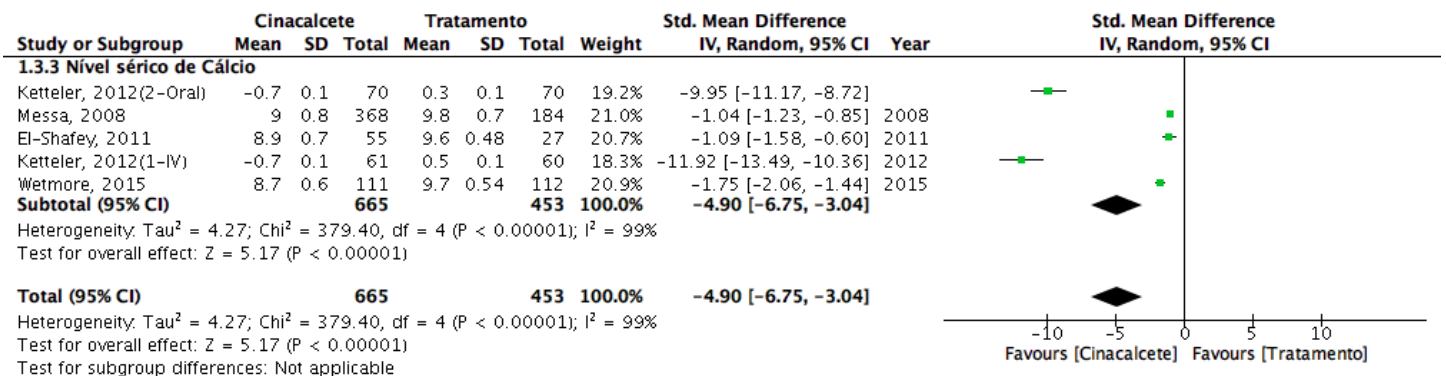


Figura 4. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos nos níveis séricos de cálcio. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: SMD = -4,90; IC95%: -6,75, -3,04; valor p < 0,00001. SMD < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 5: Nível sérico de Fósforo

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos favorecendo o cinacalcete na diminuição dos níveis séricos de fósforo quando comparado a outros tratamentos (SMD = -1,19; IC95%: -2,01, -0,37; p < 0,00001).

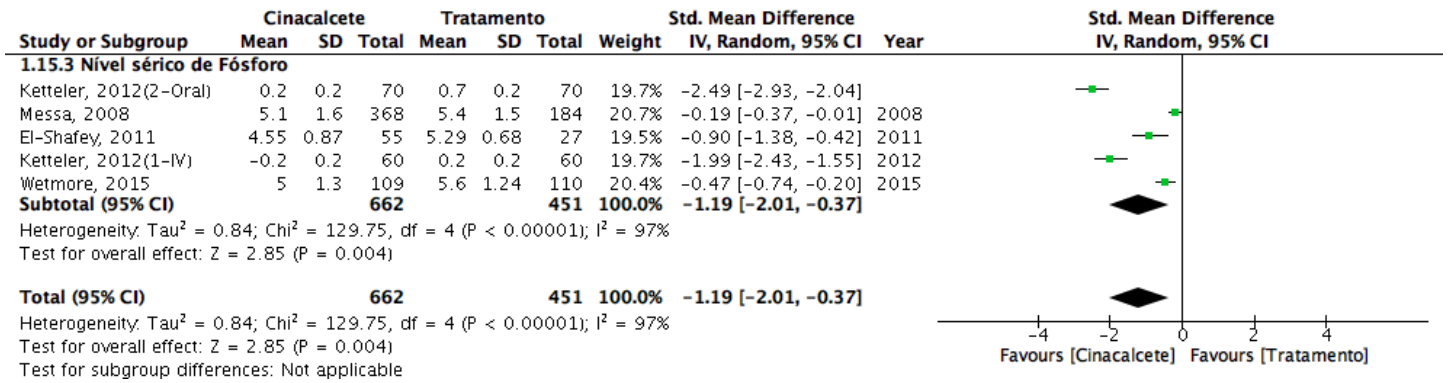


Figura 5. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos nos níveis séricos de fósforo. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: SMD= -1,19; IC95%: -2,01, -0,37; valor $p < 0,00001$. SMD < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 6: Eventos cardíacos

Em relação à incidência de eventos cardíacos, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo que recebeu outros tratamentos (RR= 1,62; IC95%: 0,61-1,43; valor $p = 0,33$).

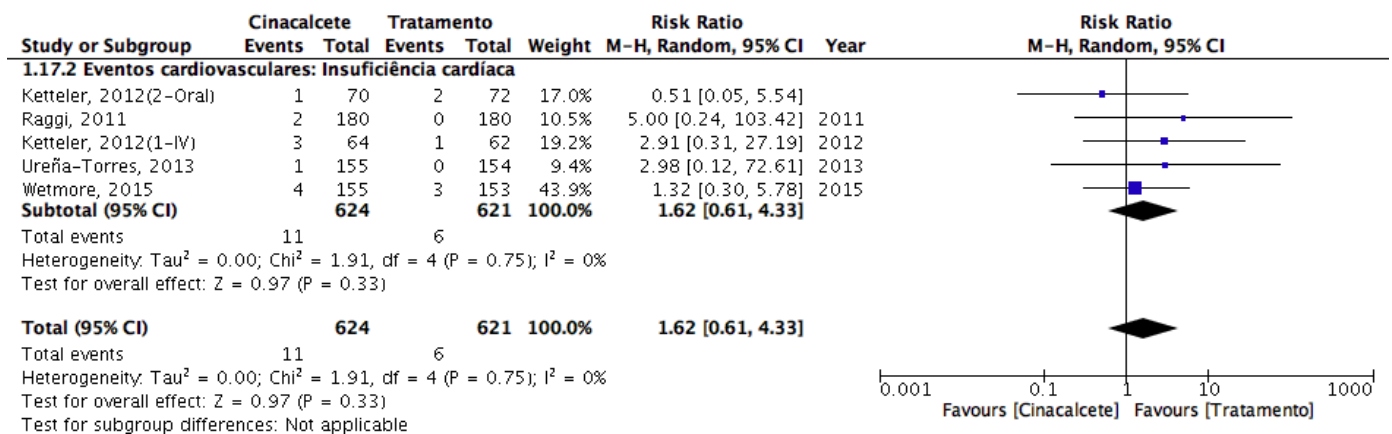


Figura 6. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado ao placebo e outros tratamentos na prevenção de incidência de eventos cardiovasculares. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: RR= 1,62; IC95%: 0,61-1,43; valor $p = 0,33$. Risco Relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 7: Calcificação vascular

A RS de Palmer et al. 2020 não avaliou a ocorrência de calcificação vascular em pacientes DRC com hiperparatireoidismo secundário.

Desfecho 8: Incidência de fraturas

Na análise isolada do risco relativo de cada estudo, apenas El-Shafey, 2011 mostrou uma redução do risco de incidência de fraturas, indicando que o uso do cinacalcete é fator de proteção para a ocorrência do desfecho (RR: 0,20; IC95%:0,04-0,95). No entanto, em relação ao risco relativo global, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle (RR=0,52; IC95%: 0,12-2,27; valor p = 0,39).

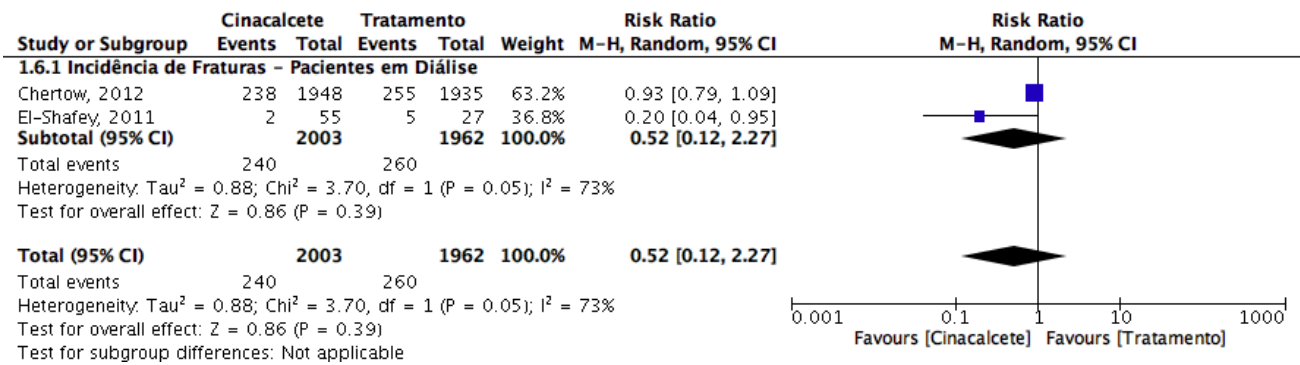


Figura 7. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado ao grupo controle na prevenção de incidência de fraturas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: RR=0,52; IC95%: 0,12-2,27; valor p = 0,39. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 9: Produto Cálcio x Fósforo

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, favorecendo o cinacalcete na diminuição do nível do produto Ca x P quando comparado a outros tratamentos (SMD= -3,00; IC95%: -5,49,-0,50; valor p < 0,00001).

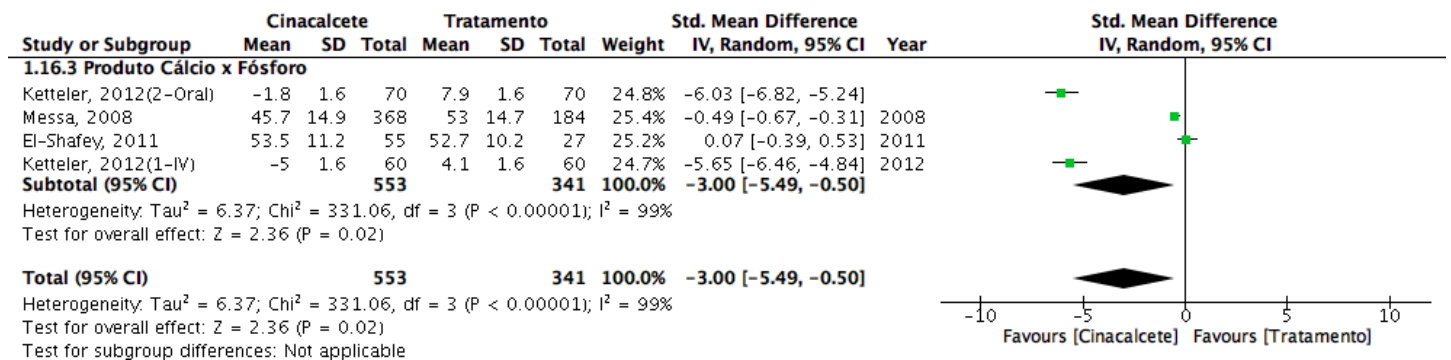


Figura 8. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos no controle do produto Ca x P. Houve diferença significativa entre os grupos: SMD= -3,00; IC95%: -5,49,-0,50; valor p < 0,00001. SMD < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 10: Incidência de paratireoidectomia

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, favorecendo o cinacalcete na prevenção de incidência de paratireoidectomia, quando comparado a outros tratamentos (RR= 0,21; IC95%: 0,05-0,83; valor p < 0,03).

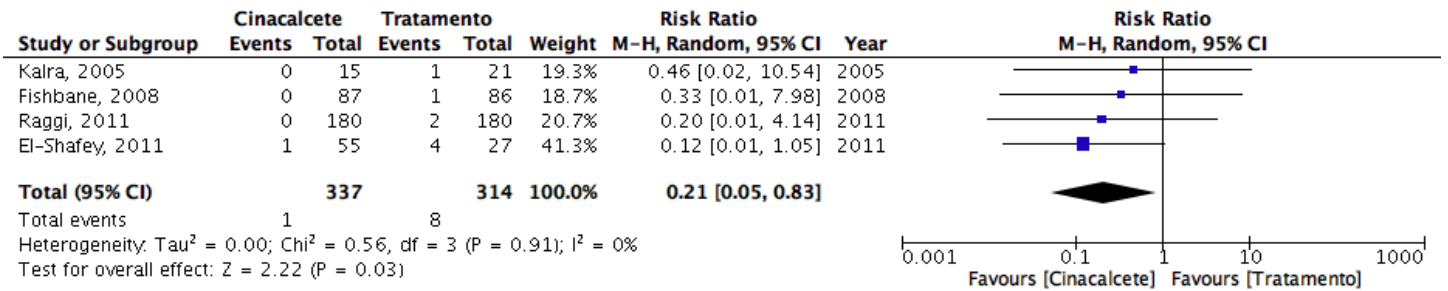


Figura 9. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado ao grupo controle na prevenção de paratireoidectomia. Houve diferença significativa entre os grupos: RR= 0,21; IC95%: 0,05-0,83; valor p < 0,03. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Desfecho 11: Eventos gastrointestinais

Incidência de náuseas

Na análise houve um efeito estatisticamente significativo mostrando um risco aumentado de incidência de náuseas no grupo que recebeu o cinacalcete quando comparado a outras intervenções (RR = 2,39; CI: 1,23–4,66; p < 0,01).

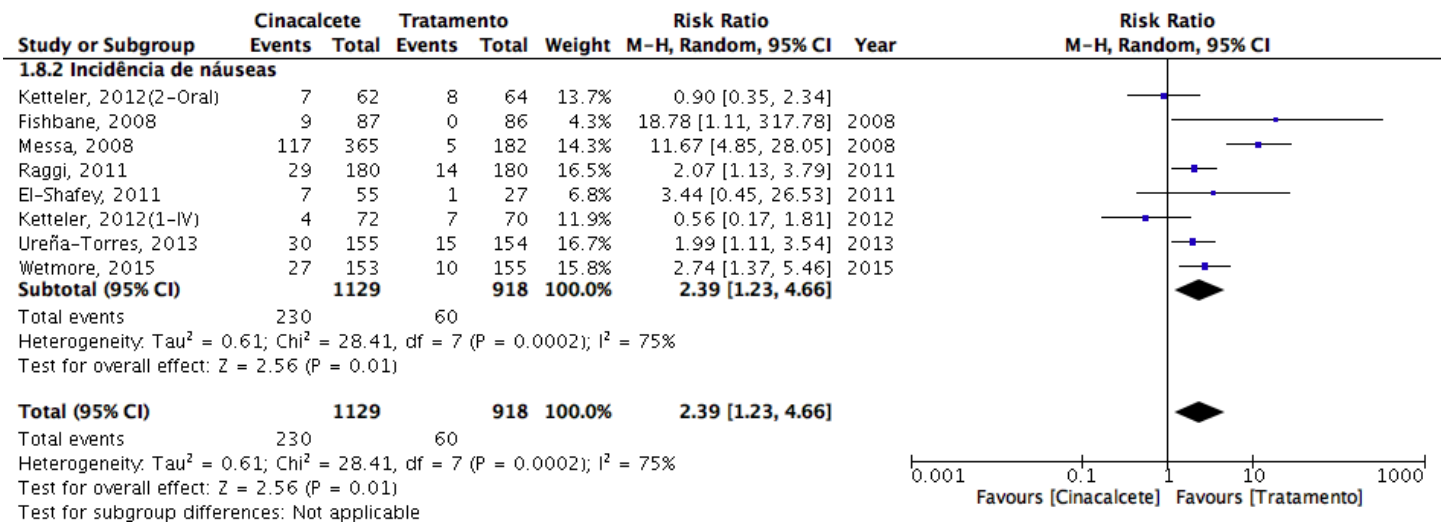


Figura 10. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outras intervenções na incidência de náuseas. Houve diferença significativa entre os grupos: (RR = 2,39; CI: 1,23–4,66; p < 0,01). Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Incidência de vômitos

Embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos (RR=1,65; IC95%: 1,00-2,75; valor p=0,05), a estimativa do efeito foi em direção a um risco aumentado na incidência de vômitos para o grupo que recebeu cinacalcete.

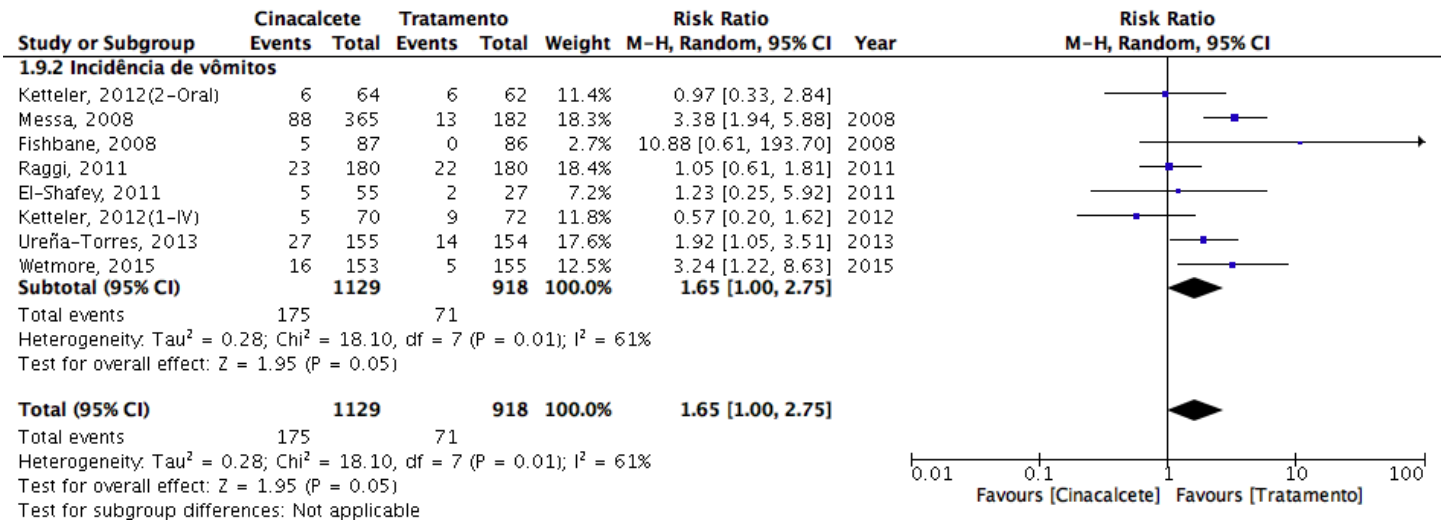


Figura 11. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado com outras intervenções na incidência de vômitos. Não houve diferença significativa entre os grupos: RR=1,65; IC95%: 1,00-2,75; valor p= 0,05. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Incidência de diarreia

Em relação à incidência de diarreia, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle (31).

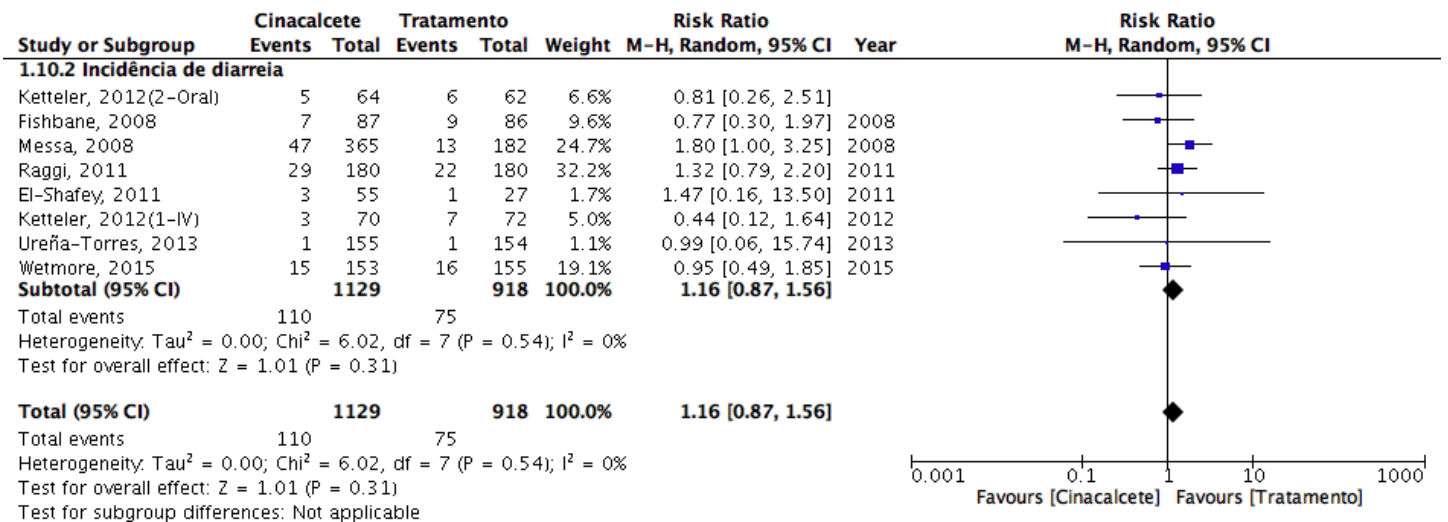


Figura 12. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado com outras intervenções na ocorrência de diarreia. Não houve diferença significativa entre os grupos: RR=1,16; IC95%: 0,87-1,56; valor p= 0,31. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 12: Incidência de hipocalcemia

Houve um efeito significativo mostrando um risco aumentado de incidência de hipocalcemia no grupo que recebeu o cinacalcete em comparação com o grupo controle/outras intervenções (RR = 8,46; CI: 5,48–13,05; p < 0,00001).

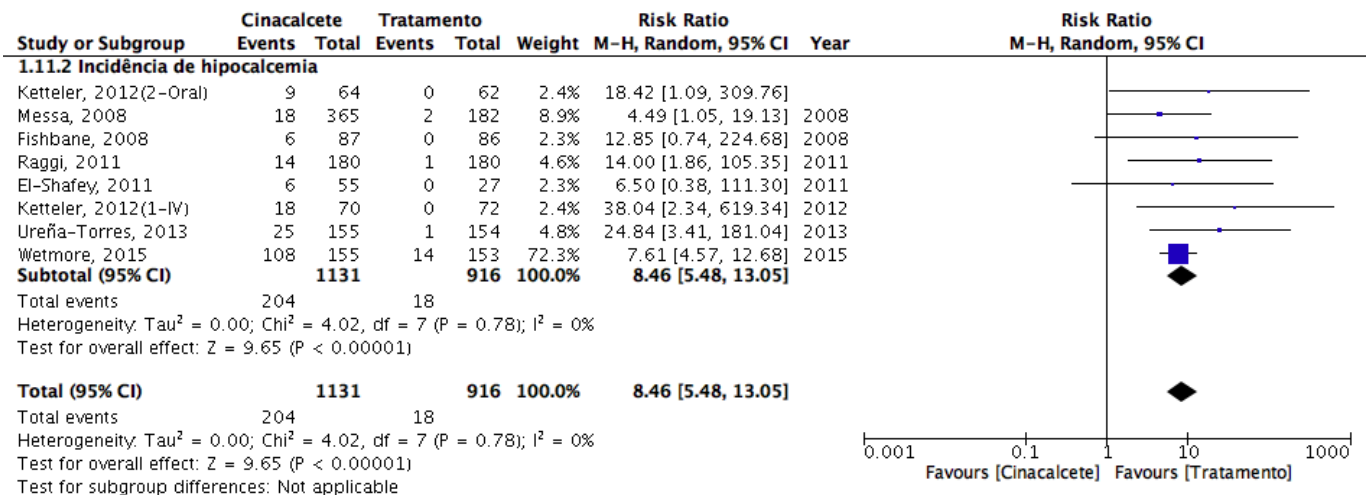


Figura 13. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado com outras intervenções na ocorrência de hipocalcemia. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: RR = 8,46; CI: 5,48–13,05; p < 0,00001). Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.


6.4 Avaliação da qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).²⁴ Segundo os critérios do GRADE, foram considerados de moderada qualidade da evidência os desfechos: mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, paratireoidectomia e eventos gastrointestinais. Já os desfechos de nível sérico de PTH, de Cálcio, de Fósforo, produto Cálcio x Fósforo, eventos cardíacos e incidência de fraturas foram considerados de baixa qualidade. Hipocalcemia foi classificado como de alta confiança na evidência, segundo o GRADE. A avaliação da qualidade da evidência encontra-se no Quadro 7.


Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cinacalcete	Comparador	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade por todas as causas												
10	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	40/1182 (3.4%)	37/971 (3.8%)	RR 0.96 (0.62 para 1.50)	2 menos por 1.000 (de 14 menos para 19 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Mortalidade cardiovascular												
2	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	0/134 (0.0%)	3/134 (2.2%)	RR 0.25 (0.03 para 2.28)	17 menos por 1.000 (de 22 menos para 29 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Nível sérico de PTH												
6	ECR	grave ^c	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	692	480	-	SMD 1.78 menor (2.75 menor para 0.82 menor)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE


Nível sérico de Cálcio

5	ECR	grave ^c	grave ^e	não grave	não grave	nenhum	665	453	-	SMD 4.9 menor (6.75 menor para 3.04 menor)	 Baixa	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	---	--	------------


Nível sérico de Fósforo

5	ECR	grave ^c	grave ^f	não grave	não grave	nenhum	662	451	-	SMD 1.19 menor (2.01 menor para 0.37 menor)	 Baixa	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	--	--	------------


Eventos cardíacos

5	ECR	grave ^c	não grave	não grave	grave ^g	nenhum	11/624 (1.8%)	6/621 (1.0%)	RR 1.62 (0.61 para 1.43)	6 mais por 1.000 (de 4 menos para 4 mais)	 Baixa	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	--------------	-----------------------------	--	--	------------


Incidência de fraturas

2	ECR	grave ^c	não grave	não grave	grave ^h	nenhum	240/2003 (12.0%)	260/1962 (13.3%)	RR 0.52 (0.12 para 2.27)	64 menos por 1.000 (de 117 menos para 168 mais)	 Baixa	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------------	---------------------	-----------------------------	--	--	------------


Produto Cálcio x Fósforo

4	ECR	grave ^c	grave ^e	não grave	não grave	nenhum	553	341	-	SMD 3 menor (5.49 menor para 0.5 menor)	 Baixa	NÃO IMPORTANTE
---	-----	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	--	--	----------------


Paratireoidectomia

4	ECR	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	1/337 (0.3%)	8/314 (2.5%)	RR 0.21 (0.05 para 0.83)	20 menos por 1.000 (de 24 menos para 4 menos)	 Moderada	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	--------------	-----------------------------	--	---	------------


Náuseas

8	ECR	não grave	grave ^f	não grave	não grave	nenhum	230/1129 (20.4%)	60/918 (6.5%)	RR 2.39 (1.23 para 4.66)	91 mais por 1.000 (de 15 mais para 239 mais)	 Moderada	NÃO IMPORTANTE
---	-----	-----------	--------------------	-----------	-----------	--------	---------------------	------------------	-----------------------------	---	---	----------------


Vômitos

8	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^g	nenhum	175/1129 (15.5%)	71/918 (7.7%)	RR 1.65 (1.00 para 2.75)	50 mais por 1.000 (de 0 menos para 135 mais)	 Moderada	NÃO IMPORTANTE
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------------	------------------	-----------------------------	---	---	----------------

Diarreia

8	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^g	nenhum	110/1129 (9.7%)	75/918 (8.2%)	RR 1.16 (0.87 para 1.56)	13 mais por 1.000 (de 11 menos para 46 mais)	 Moderada	NÃO IMPORTANTE
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------------	------------------	-----------------------------	---	---	----------------

Hipocalcemia

8	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	204/1131 (18.0%)	18/916 (2.0%)	RR 8.46 (5.48 para 13.05)	147 mais por 1.000 (de 88 mais para 237 mais)	 Alta	IMPORTANTE
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------	------------------	------------------------------	--	---	------------

CI: *Confidence interval* (do inglês, intervalo de confiança); **RR:** *Risk ratio* (do inglês, risco relativo); ECR: ensaio clínico randomizado. **a.** Grande variabilidade na estimativa do efeito com IC95% não suficientemente estreito, incluindo a nulidade, sendo impreciso em relação a risco ou benefício; **b.** Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos dicotômicos (300 eventos) e IC95% não suficientemente estreito, no entanto, indicando a favor da intervenção (cinacalcete); **c.** Os estudos apresentaram problemas relacionados à sequência de randomização, cegamento e viés de atrito; **d.** Os IC95% dos estudos não são sobreponíveis e presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2= 98\%$); **e.** Os IC95% dos estudos não são sobreponíveis e presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2= 97\%$); **f.** Os IC95% dos estudos não são sobreponíveis e presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2= 99\%$); **g.** Grande variabilidade na estimativa do efeito com IC95% não suficientemente estreito, no entanto, indicando a favor do tratamento padrão; **h.** Grande variabilidade na estimativa do efeito com IC95% não suficientemente estreito, no entanto, indicando a favor da intervenção (cinacalcete); **i.** Os IC95% dos estudos não são sobreponíveis e presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2= 75\%$).

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade do uso de cinacalcete versus paricalcitol para pacientes com HPTS à DRC em diálise. O desfecho clínico avaliado foram paratireoidectomias evitadas. Segundo dados da SBN, 10% da população em diálise possui PTH acima de 1000 pg/ml, ou seja, mais de 14 mil pacientes teriam indicação de PTX e o uso de cinacalcete reduziria em 79% essa probabilidade, segundo os resultados da RS de Palmer et al, 2020.

Os custos dos medicamentos foram em reais e considerou-se a média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo DLOG do Ministério da saúde, conforme o SIASG, via BPS. Para as análises de custo foi construído um modelo de árvore de decisão no *software* TreeAge Pro 2009, considerando apenas o nó paratireoidectomia e o desfecho clínico utilizado foram paratireoidectomias evitadas.

A análise de custo-efetividade mostrou que o uso de cinacalcete resulta em uma economia pontual de R\$ 1.394,64 ao ano e uma efetividade incremental de 0,08, em relação a paratireoidectomia evitada. A RCEI foi de - R\$ 17.653,67 por paratireoidectomia evitada para o cinacalcete, já que se mostrou mais efetivo e mais barato comparado ao paricalcitol. Portanto, cinacalcete foi dominante para evitar paratireoidectomias (Anexo 2).

Quadro 8. Resultados da análise de custo-efetividade.

Tecnologia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$/desfecho)
Paricalcitol	R\$ 2.574,00		0,9		
Cinacalcete	R\$ 1.179,36	- R\$ 1.394,64	0,979	0,08	- R\$ 17.653,67 (Dominante)

7.2 Impacto orçamentário

Foi realizada análise do impacto orçamentário considerando três cenários: o principal de demanda aferida, baseado nos dados do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF);

o alternativo de demanda aferida, com base nos dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS); e o alternativo epidemiológico, baseado nos dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN).

Considerou-se a população prevalente em diálise de 144.779 pacientes, segundo o Censo em Diálise da SBN, 2020, com crescimento anual de 5%. Desses, em torno de 18% dos pacientes apresentam HPTS moderado (PTH acima de 600 pg/ml) (SBN, 2019), o que totaliza 26.060 pacientes com potencial indicação do uso do paricalcitol, desde que os níveis de cálcio e fósforo estivessem controlados.

Com a ampliação do uso, estima-se que metade dos pacientes que usam análogos da vitamina D teria indicação de cinacalcete por apresentarem PTH acima de 500 pg/ml na vigência de hiperfosfatemia ou hipercalcemia ou por não atingirem o valor alvo do PTH, entre 150-300 pg/ml com o uso de pelo menos 0,1 ucg/kg/dose de paricalcitol ou de 3 ucg/semana de calcitriol ou ainda por serem transplantados renais com PTH > 120 pg/ml.

O impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do cinacalcete no SUS estará entre R\$ -1.640.864,62 e R\$ 12.754.246,38 no primeiro ano, considerando os cenários principal baseado nos dados do DAF e do SABEIS e o cenário epidemiológico baseado nos dados da SBN. Já ao final de 5 anos após a ampliação do uso, estimou-se um impacto incremental entre R\$ -10.740.743,86 e R\$ 94.812.141,73; considerando os mesmos cenários.

Tabela 1. Impacto orçamentário em 5 anos para o tratamento do HPTS à DRC na população em diálise com o uso de análogos de vitamina D com a ampliação do uso do cinacalcete (Cenário DAF).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com calcitriol oral* ou paricalcitol** (Cenário base)	Taxa de difusão para o cinacalcete	Impacto orçamentário com cinacalcete*** e calcitriol* ou paricalcitol** (cenário proposto)	Impacto orçamentário incremental com cinacalcete
2021	40.284	R\$ 73.103.631,98	13,3%	R\$ 71.462.767,36	- R\$ 1.640.864,62
2022	37.491	R\$ 76.759.342,56	16,3%	R\$ 74.826.280,51	- R\$ 1.933.062,05
2023	34.358	R\$ 80.597.309,69	19,3%	R\$ 78.345.556,73	- R\$ 2.251.752,96
2024	30.797	R\$ 84.627.151,13	22,3%	R\$ 82.029.671,57	- R\$ 2.597.479,56
2025	26.978	R\$ 88.858.484,64	25,4%	R\$ 86.540.899,97	- R\$ 2.317.584,67
Total em 5 anos		R\$ 403.945.920,00		R\$ 393.205.176,14	- R\$ 10.740.743,86

* Custo anual de tratamento com calcitriol oral, por paciente = R\$ 627,84; ** Custo anual de tratamento com paricalcitol, por paciente = R\$ 2.376,00; *** Custo anual de tratamento com cinacalcete, por paciente = R\$ 1.166,40.

8 ACEITABILIDADE

A solicitação de ampliação do uso do cinacalcete partiu do MS e são possíveis benefícios:

- Comodidade posológica para os pacientes com DRC estágio 5D, pois poderá ser administrado durante as sessões de hemodiálise, favorecendo a adesão à terapia
- Garantia da administração da dose correta dos medicamentos, com a administração sob tratamento diretamente observado, contribuindo para a efetividade do tratamento;
- Otimização das atividades de assistência farmacêutica e dos demais serviços de saúde, em todos os níveis federativos;
- Alinhamento do Brasil com as recomendações do KDIGO 2017, Sociedades Canadense, Britânica e Japonesa de Nefrologia.
- Possibilidade de diminuir a necessidade de PTX e mortalidade no Brasil dos pacientes com DRC em diálise
- Pela perspectiva do paciente, não foi identificada nenhuma barreira quanto à aceitabilidade da intervenção em análise, no SUS, pelas partes interessadas.

9 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que o tratamento para HPTS à DRC já é ofertado pelo SUS, as questões de implementação já estão consolidadas. A principal diferença entre a intervenção avaliada e a tecnologia já disponível no SUS é a sua ampliação de uso, passando a ser primeira linha para pacientes em diálise com PTH acima de 500 pg/ml sem controle dos níveis de cálcio e fósforo apesar do uso de quelantes, da dieta e prescrição dialítica adequadas, e passando a ser indicado para pacientes com DRC estágio 5D com PTH acima de 300 pg/ml sem resposta ao uso de paricalcitol na dose acima de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dose}$ na frequência de 3 vezes por semana. Sendo assim, considera-se que a ampliação do uso do cinacalcete para indivíduos com HPTS à DRC estágio 5D não será um fator limitante de implementação. Outro ponto importante a se ressaltar é que os medicamentos paricalcitol via oral e etelcalcetide não possuem fabricação nacional e não têm registro no Brasil.

10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos portadores de hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica.

Utilizou-se o termo “*Hyperparathyroidism, Secondary*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Secondary hyperparathyroidism) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*. Entre os dias 24 e 26 de novembro de 2021.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados, bem como o medicamento cinacalcete, objeto de análise deste relatório. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Detectou-se **uma** tecnologia potencial para o tratamento da população em questão (Quadro 8).

Quadro 9. Medicamentos para o tratamento de pacientes adultos portadores de hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a indicação clínica
Etelcalcetide (velcalcetide)	Agonista do receptor de detecção de cálcio extracelular; Inibidor da proteína quinase C epsilon	Intravenosa	Fase 3	Anvisa: Sem registro EMA: Registrado (2016) FDA: Registrado (2017)

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 26/11/2021. **Legenda:** ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

O etelcalcetide (velcalcetide) é uma proteína quinase de peptídeo seletivo com isoenzima intravenosa de longa ação e agonista do receptor sensível ao cálcio. Na EMA, Japão e FDA, está indicado para o tratamento de pacientes adultos, portadores de hiperparatireoidismo secundário com doença renal crônica em terapia de hemodiálise.²⁶⁻²⁸ Até a última atualização desta seção, não havia sido registrado na Anvisa.²⁹ Também foram detectadas as tecnologias “upaicalcete” e “evocalcete” que receberam registros recentemente em alguns países da Ásia, como Japão, China e Taiwan. Contudo, não foram encontrados registros de estudos dessas tecnologias nos outros continentes.^{26,30}

11 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada uma busca por avaliações do cinacalcete por agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), por meio da qual verificou-se que o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda cinacalcete 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.³¹ Além disso, a agência da Escócia, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), não recomenda o uso de cinacalcete em pacientes com HPTS.³²

12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O cinacalcete, um calcimimético, foi incorporado pelo SUS em 2015, sendo contemplado como terceira linha de tratamento para pacientes com HPTS à DRC, em diálise, com nível de PTH acima de 800 pg/ml.

Entretanto, diretrizes nacionais e internacionais (KDIGO, Canadense e Japonesa) discordam das atuais indicações restritas do uso do cinacalcete. De acordo com essas diretrizes, as três classes de drogas, calcimiméticos, calcitriol e paricalcitol são terapias aceitáveis para pacientes com DRC 5D que requerem terapia para redução do PTH e a escolha do tratamento deve ser individual e guiada pelos níveis de PTH, dose e uso concomitante das drogas, bem como pelos níveis de cálcio e fósforo. Paricalcitol e cinacalcete não são terapias concorrentes e sim complementares, sendo paricalcitol a primeira opção quando PTH acima de 300 pg/ml na ausência de hipercalcemia e hiperfosfatemia, e quando presentes, cinacalcete seria a primeira opção. Tornam-se complementares quando após três meses de uso de uma delas, o PTH alvo entre 150-30 pg/ml não é atingido, na ausência de contraindicação da droga complementar, ou seja, paricalcitol ou cinacalcete, e com dieta, quelante de fósforo e diálise adequados.

A partir da busca das evidências conduzida, uma revisão sistemática com metanálise em rede, realizada por Palmer et al e publicada em 2020, foi incluída para a síntese de evidências, por ser considerada a de melhor qualidade metodológica e a mais completa por atender à PICO definida. A RS selecionada incluiu 36 ECR, totalizando 11.247 pacientes com DRC estágio 5D, os quais compararam cinacalcete vs placebo (17 ECR), cinacalcete vs vitamina D (03 ECR), cinacalcete + vitamina D vs análogo de vitamina D (04 ECR), cinacalcete vs PTX (01 ECR), cinacalcete vs análogo de vitamina D (04 ECR) e sua qualidade metodológica foi classificada como moderada, com base nos 16 domínios do AMSTAR-2, já que não há uma ferramenta específica para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas em rede. Como se trata de metanálise em rede, para a realização deste documento, foram utilizados apenas os estudos que compararam cinacalcete com vitamina D e seus análogos.

Quanto aos resultados, foi observada diferença significativa nos níveis séricos de PTH, fósforo, cálcio e produto cálcio x fósforo em pacientes que receberam cinacalcete quando comparados àqueles que realizaram o tratamento padrão (calcitriol e paricalcitol). O uso do cinacalcete foi também estatisticamente significativo na prevenção de paratireoidectomia. No entanto, não houve diferença quanto à mortalidade geral e de causa cardiovascular. O cinacalcete aumentou o risco de hipocalcemia e sintomas gastrointestinais como náuseas em comparação ao tratamento padrão. Segundo os critérios do GRADE, foram considerados de moderada qualidade da evidência os desfechos: mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, paratireoidectomia e eventos gastrointestinais. Já os desfechos nível sérico

de PTH, de cálcio, de fósforo, produto cálcio x fósforo, eventos cardíacos e incidência de fraturas foram considerados de baixa qualidade. Hipocalcemia foi classificado como de alta confiança na evidência, segundo o GRADE.

Quanto à análise de custo-efetividade, demonstrou-se que o uso de cinacalcete resulta em uma economia pontual de R\$ 1.018,03 ao ano. A RCEI foi de R\$ 2.138,40 por paratireoidectomia evitada para o cinacalcete, já que se mostrou mais efetivo e mais barato quando comparado ao paricalcitol. Portanto, cinacalcete foi dominante para evitar paratireoidectomias. As análises de sensibilidade mostraram o custo de efetividade incremental variando de R\$ 634,00 a R\$ 1.457,00 para o paricalcitol.

O impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do cinacalcete no SUS estará entre R\$ -1.640.864,62 e R\$ 12.754.246,38 no primeiro ano, considerando os cenários principal baseado nos dados do DAF e do SABELIS e o cenário epidemiológico baseado nos dados da SBN. Já ao final de 5 anos após a ampliação do uso, estimou-se um impacto incremental entre R\$ -10.740.743,86 e R\$ 94.812.141,73; considerando os mesmos cenários.

13 PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

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

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

Como efeitos adversos, ressalta que sentia um pouco de enjoo. Afora isso, lembra que os níveis de fósforo e cálcio na corrente sanguínea eram monitorados regularmente. Relata também que o acompanhamento do fósforo, no caso de pacientes renais crônicos, é interessante, pois quando esses níveis diminuem, o paciente – que geralmente está sob uma dieta bastante rígida – pode consumir mais alimentos de origem animal. Isso, de certa forma, dá prazer ao paciente, repercutindo positivamente na sua qualidade de vida. O paciente se manteve em hemodiálise até agosto de 2018, quando passou por um novo transplante renal. Atualmente, segue acompanhado no que diz respeito ao PTH. Inclusive, uma das aferições realizadas logo após o segundo transplante indicou que o PTH estava em torno de 90 pg/mL e, desde então, não tem utilizado nenhum medicamento para o controle de PTH.

O Plenário encaminhou o tema com parecer favorável para consulta pública. O vídeo da reunião pode ser acessado em: <https://www.youtube.com/watch?v=B7G2I4sg0Lk>.

14 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 104ª Reunião Ordinária, no dia 09 de dezembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso do cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de PTH acima de 300 pg/ml e na ausência de hipocalcemia e para pacientes transplantados renais com PTH acima de 120 pg/ml ou com hipercalcemia. Os membros da Conitec consideraram que o cinacalcete, embora sem benefícios adicionais quanto à mortalidade dos pacientes em diálise, possui eficácia superior e segurança semelhante ao comparador paricalcitol, diminuindo o risco de realização de paratireoidectomia nos pacientes em diálise, a qual é uma cirurgia complexa e realizada apenas em determinados serviços de referência. Além disso, considerou-se que cinacalcete se mostrou custo-efetivo e que representaria uma economia de recursos para o SUS.

15 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 114 foi realizada entre os dias 27/12/2021 a 17/01/2022. Foram recebidas 17 contribuições, sendo três pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 14 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas:

a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

15.1 Contribuições técnico-científicas

Das três contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 67% (n=2) foram favoráveis à recomendação da Conitec e 33% (n=1) não definiu a posição.

Perfil dos participantes

Todas as contribuições foram enviadas por profissionais de saúde e provenientes da Região Sudeste. As demais características dos participantes estão mostradas nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Contribuições técnico-científicas da Consulta pública nº 114, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	0 (0,0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0,0)
Profissional de saúde	3 (100)
Interessado no tema	0 (0,0)
Pessoa jurídica	
Empresa	0 (0,0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0,0)
Sociedade médica	0 (0,0)
Outra	0 (0,0)

Tabela 3. Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 114, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	1 (33)
Masculino	2 (67)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0,0)
Branco	3 (100)
Indígena	0 (0,0)
Pardo	0 (0,0)
Preto	0 (0,0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0,0)
18 a 24 anos	0 (0,0)
25 a 39 anos	2 (67)
40 a 59 anos	1 (33)
60 anos ou mais	0 (0,0)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0,0)
Nordeste	0 (0,0)
Sul	0 (0,0)
Sudeste	3 (100)
Centro-oeste	0 (0,0)

Evidências clínicas, Avaliação econômica, Impacto orçamentário e Contribuição além dos aspectos citados

Em geral, as contribuições se trataram de comentários sobre o tema, sem necessariamente tratar de aspectos técnico-científicos. Entretanto, todos reforçaram a importância de se ampliar o uso do cinacalcete para a indicação em análise.

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Das três contribuições, duas foram favoráveis à recomendação da Conitec e uma contrária.

“Exclusivamente pelo resultado concluindo que houve custo-minimização pela redução da utilização de outras medicações, concordo com a ampliação do uso do cinacalcete. Como muito bem demonstrado, reforço que nos estudos mais bem desenhados não há evidências da superioridade da droga em desfechos finais, não justificando aumento de custos.”

“Trata-se de medicamento fundamental na prevenção e tratamento do hiperparatireoidismo secundário grave, já de uso consagrado em inúmeros países da Europa, EUA e Canadá há mais de uma década”

A resposta contrária pontua o aumento do número de pessoas beneficiadas e consequentemente o custo para o SUS, no entanto, se houver custo-minimização pela redução de calcitriol / paricalcitol, entende que seria benéfico.

15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

As 14 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema concordaram com a recomendação inicial da Conitec. Tendo em vista que uma contribuição estava em branco, foram analisadas 13 contribuições que apresentaram algum conteúdo.

Perfil dos participantes

Dos 14 participantes da consulta pública de experiência e opinião, 57% eram profissionais da saúde. As demais características dos participantes estão mostradas nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4. Contribuições de experiência ou opinião da Consulta pública nº 114, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	2 (14)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (7)
Profissional de saúde	8 (57)
Interessado no tema	1 (7)
Pessoa jurídica	
Empresa	0 (0,0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0,0)
Sociedade médica	0 (0,0)
Grupos/associação/organização de pacientes	2 (14)
Outra	0 (0,0)

Tabela 5. Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 114, no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	5 (42)
Masculino	5 (58)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0,0)
Branco	12(100)
Indígena	0 (0,0)
Pardo	0 (0,0)

Preto	0 (0,0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0,0)
18 a 24 anos	0 (0,0)
25 a 39 anos	4 (33)
40 a 59 anos	6 (50)
60 anos ou mais	2 (17)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0,0)
Nordeste	5 (40)
Sul	2 (0,0)
Sudeste	6 (60)
Centro-oeste	1(0,0)

Experiência com a tecnologia

Todas as contribuições foram analisadas na íntegra, sendo oito de profissionais de saúde, dois de pacientes, um de familiar e um interessado no tema.

Experiência como paciente

A contribuição do paciente apontou que busca o medicamento por indicação médica.

Efeitos positivos

“Busco pelo medicamento Cinalcacete prescrito pelo meu nefrologista....”

Efeitos negativos

“Sem acesso...ao prescrito”

Experiência como profissional de saúde

As contribuições dos profissionais de saúde apontaram para controle adequado do hormônio PTH e da hipercalcemia, e menor necessidade da cirurgia de *paratireoidectomia*.

Efeitos positivos

“O cinacalcete promove um bom controle do hormônio PTH e da hipercalcemia no hiperparatireoidismo secundário, contribuindo de forma indireta também para o controle da hiperfosfatemia, com segurança, além de ser bem tolerado (uso oral), das doses poderem ser ajustadas conforme a resposta do paciente de 30 até 150mg/dia e de poder ser combinados com as outras terapias disponíveis para esta doença.”



“Controle metabólico e consequentemente melhora clínica com atenuação importante dos sintomas”

“Melhor controle da hipercalcemia, melhor controle do produto cálcio x fósforo, melhor controle do PTH, menor necessidade de paratireoidectomia.”

Efeitos negativos

“Risco de hipocalcemia grave se usado de forma inadequada, isolado ou por profissionais inexperientes, risco de intolerância gástrica (principalmente náuseas e vômitos) se não for orientada a forma correta de uso da medicação, risco de inibição acentuada (e portanto doenças ósseas de baixo remodelamento) do PTH se doses de cinacalcete elevadas e não ajustadas durante a terapia.”

“Alguns efeitos gastrointestinais que melhoraram com ajuste da dose”

“Anorexia e perda de peso relacionado com a dose. Entretanto apenas 1 paciente meu não tolerou usar.”

Experiência como interessado no tema

Não houve contribuições sobre experiência com a tecnologia enviadas por interessados no tema.

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve 15 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, somente um participante não define sua posição quanto à recomendação, os demais se posicionaram favoráveis. Em geral, se reforçou a importância da ampliação de uso do cinacalcete.

“O uso do cinacalcete desde as fases iniciais do hiperparatireoidismo secundário tem sido benéfico na redução dos níveis de paratormônio (PTH) de pacientes em diálise. Tanto seu uso isolado ou associado ao paricalcitol tem melhorado os níveis de PTH e os sintomas do hiperparatireoidismo, além da qualidade de vida desses pacientes. O não uso dessa medicação”

“O cinacalcete é o único calcimimético disponível no Brasil que age diretamente sobre os receptores de cálcio presentes na glândula paratireóide inibindo a secreção do hormônio PTH e, dessa forma, auxiliando de forma eficiente e segura o controle do hiperparatireoidismo secundário dos pacientes com doença renal crônica avançada.”

“Pacientes renais são acometidos conforme já estabelecido como uma doença secundária, logo precisa ser acompanhada pelos multiprofissionais de saúde, bem como, atendidos por

medicamentos., Vale considerar finalmente, que muitos pacientes em hemodiálise e transplantados sofrem com falta de mobilidade, dores ósseas, fraturas e mortalidades cardiovasculares. A paratireoidectomia apresenta dificuldades de ausência de profissionais, requer maior custos ao SUS e acompanhamento de longo prazo. Importante, o medicamento atualmente é disponibilizado somente acima de 800 de pth, onde deveria ser igual a sua posologia, com chances de respostas reduzidas.”

15.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Desse modo, a Comissão continuou considerando que a ampliação de uso do cinacalcete para a população em análise seria vantajosa.

16 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 09 de fevereiro de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a ampliação de uso do cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de PTH acima de 300 pg/ml e na ausência de hipocalcemia e para pacientes transplantados renais com PTH acima de 120 pg/ml ou com hipercalcemia. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 700/2022.

17 DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 37, DE 13 DE ABRIL DE 2022

Torna pública a decisão de ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de PTH acima de 300 pg/ml e na ausência de hipocalcemia e para pacientes transplantados renais com PTH acima de 120 pg/ml ou com hipercalcemia, e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.173043/2021-77, 0026385426.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de PTH acima de 300 pg/ml e na ausência de hipocalcemia e para pacientes transplantados renais com PTH acima de 120 pg/ml ou com hipercalcemia, e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

SANDRA DE CASTRO BARROS

18 REFERÊNCIAS

1. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet* 2013;382(9887):158–169.
2. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31-8.
3. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2019;12:263-276.
4. Berkoben M, Quarles LD. Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. [Internet]. UpToDate; 2019 [acesso em 05/01/2021]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hyperphosphatemia-in-chronic-kidney-disease>
5. Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD? *Kidney Int* 2010;78(10):947-9. DOI: 10.1038/ki.2010.281. PMID: 21030968.
6. Nigwekar SU, 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* Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD? *Kidney Int* 2010;78(10):947-9. DOI: 10.1038/ki.2010.281
7. 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.*
8. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2019 [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
9. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2020 [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
10. 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.*
11. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, C.K.D.M.D.W.G. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl. United States, 2009; 76(113).*
12. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, C.K.D.M.D.W.G. KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* 2017; 7(1).
13. Natoli JL, Boer R, Nathanson BH, Miller RM, Chiroli S, Goodman WG, et al. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis. *BMC Nephrol* 2013;17(14):88.
14. Dukkipati R, Kovesdy CP, Colman S, Budoff MJ, Nissenson AR, Sprague SM, et al. Association of relatively low serum parathyroid hormone with malnutrition-inflammation complex and survival in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2010;20:243–254.
15. Holden RM, Mustafa RA, Alexander RT, Battistella M, Bevilacqua MU, Knoll G, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the Kidney Disease Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* Volume 7: 1–23
16. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2013;17(3):247–288
17. Fernandes E. Are the K/DOQI objectives for bone mineral alterations in stage 3-5 chronic kidney disease patients unreachable or inadequate? *Nefrologia* 2013;33(1):1-6.
18. Hernandez FR, Goldenstein P, Custódio MR. Update of Brazilian Guidelines for Treatment and Assessment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders. Treatment of Hyperparathyroidism (SHPT). *Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)* 2021;43(4 Suppl. 1): 645-649 DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S107>

19. Rocha LA, Neves MC, Montenegro FLM. Update of Brazilian Guidelines for Treatment and Assessment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders. Parathyroidectomy in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2011;33(Suppl):669-673. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S112>
20. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínica e Diretrizes Terapêuticas, Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica (DMO), 2017.
21. Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, Tonelli M, Ruospo M, Strippoli GFM. Comparative Effectiveness of Calcimimetic Agents for Secondary Hyperparathyroidism in Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2020 Sep;76(3):321-330. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.02.439. Epub 2020 May 28. PMID: 32475604.
22. Eddington, H., Chinnadurai, R., Alderson, H. et al. A randomised controlled trial to examine the effects of cinacalcet on bone and cardiovascular parameters in haemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol* 22, 106 (2021).
23. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 21:j4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
24. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from: gradepro.org.
25. Ferre F, de Oliveira GLA, de Queiroz MJ, Gonçalves F. Sala de Situação aberta com dados administrativos para gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de tecnologias providas pelo SUS, in SBCAS, 2020.
26. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2021. Disponível em: cortellis.com/intelligence/home.do.
27. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2021. Disponível em: www.fda.gov.
28. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
29. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
30. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
31. National Institute for Health and Care Excellence. Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy Technology appraisal guidance [TA117] Published: 24 January 2007.
32. Scottish Medicines Consortium. Cinacalcet 30mg, 60mg and 90mg tablets (Mimpara) No. (169/05) Amgen Ltd 10 March 2006.



ANEXO 1- SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica estágio 5D



1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da ampliação de uso do cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica estágio 5D no âmbito Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Este parecer técnico científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do cinacalcete para a indicação proposta, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O uso do medicamento cinacalcete é eficaz e seguro em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC estágio 5D quando comparado ao tratamento padrão disponível no SUS?

População-alvo: pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica estágio 5D

Tecnologia: Cinacalcete

Comparador: Tratamento padrão (calcitriol); paricalcitol

Processo de busca e análise de evidências científicas: O processo de busca das evidências foi conduzido nas bases The Cochrane Library, MedLine (via PubMed), PubMed Central (PMC), NICE, Embase, Epistemonikos, e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) até dia 28/07/2021. A busca das evidências resultou em 5.508 referências, destas, 683 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 4.825 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 108 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Por fim, 21 revisões sistemáticas foram avaliadas para elegibilidade do estudo. Deste conjunto, 15 revisões foram incluídas para revisão da literatura e uma revisão sistemática foi incluída para atualização e síntese de evidências por incluir todos os estudos que atenderam a PICO e de melhor qualidade metodológica, conforme avaliação.

Síntese das evidências: A busca das evidências foi realizada nas bases de dados The Cochrane Library, MedLine (via PubMed), Embase (Elsevier), PubMed Central, Epistemonikos, NICE e Biblioteca Virtual de Saúde. Ao final, uma revisão sistemática foi incluída para a síntese de evidências. Em relação aos desfechos primários, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle para os níveis de PTH (SMD = -1,78; IC95%: -2,75, -0,82; $p < 0,00001$), porém, não foram observadas diferenças significativas para mortalidade por todas as causas (RR=0,96; IC95%:0,62-1,50; $p=0,87$) e mortalidade por causa cardiovascular (RR=0,25; IC95%:0,03-2,28; $p=0,22$). Para os desfechos secundários, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle para os níveis séricos de cálcio (SMD= -4,90; IC95%: -6,75, -3,04; $p<0,00001$), níveis séricos de fósforo (SMD=-1,19; IC95%:-2,01, -0,37; $p<0,00001$) e produto Ca x P (SMD= -3,00; IC95%: -5,49, -0,50; $p<0,00001$). O uso do cinacalcete também foi estatisticamente significativo na prevenção de paratireoidectomia, quando comparado ao tratamento padrão (RR=0,21; IC95%: 0,05-0,83; $p<0,03$). Não houve diferença significativa entre os grupos para redução na incidência de eventos cardíacos (RR=1,62; IC95%: 0,61-1,43; $p=0,33$) e na prevenção de fraturas (RR=0,52; IC95%: 0,12-2,27; valor $p= 0,39$). Em relação aos desfechos de segurança da tecnologia, observou-se risco aumentado para eventos gastrointestinais como náuseas (RR=2,39; CI: 1,23–4,66; $p<0,01$) para o grupo que recebeu cinacalcete. Foi observado também um risco elevado na incidência de hipocalcemia no grupo que recebeu o cinacalcete em comparação com o grupo controle (RR=8,46; CI: 5,48–13,05; $p<0,00001$).

Qualidade da evidência (GRADE):

Mortalidade por todas as causas	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Mortalidade cardiovascular	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Nível sérico de PTH	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Nível sérico de Cálcio	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Nível sérico de Fósforo	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Eventos cardíacos	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Incidência de fraturas	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Produto Cálcio x Fósforo	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Incidência de paratireoidectomia	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eventos gastrointestinais	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Incidência de hipocalcemia	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa

4. CONTEXTO

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença crônica renal é caracterizado por elevados níveis séricos de paratormônio (PTH), hiperplasia das glândulas paratireoides, doença óssea de alto remanejamento e doença cardiovascular. O nível de PTH considerado adequado para pacientes com DRC estágio 5 está situado entre 150 e 300 pg/ml ou duas a nove vezes o valor limite do método de dosagem ^{1,2}. Segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2020, estima-se que 144.779 pacientes se encontram em tratamento dialítico no Brasil. Destes, aproximadamente 18% apresentavam níveis de PTH acima de 600 pg/mL em 2019, enquanto em 2014 eram em torno de 26%, sugerindo que houve certo impacto na redução dos níveis de PTH com a incorporação do paricalcitol e cinacalcete e implementação do PCDT em 2017 ^{3,4}. Para a redução dos níveis do PTH, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: ativadores não seletivos do receptor da vitamina D (calcitriol e alfacalcidol), ativadores seletivos de VDR (paricalcitol) e calcimiméticos (cinacalcete). Dentre os medicamentos supracitados, o SUS disponibiliza calcitriol oral, tendo sido descontinuados sua apresentação intravenosa, em 2020 e o alfacalcidol oral, em 2017. Em relação ao paricalcitol, a incorporação no SUS está voltada aos pacientes com PTH igual ou superior a 500 pg/ml e, para o cinacalcete, aos pacientes com níveis de PTH acima de 800 pg/ml.

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento cinacalcete, comparação com o tratamento padrão (calcitriol) ou paricalcitol, para o tratamento do HPTS à DRC estágio 5D, visando avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O medicamento foi discutido pelo painel de especialistas como alternativa potencialmente melhor que os análogos da vitamina D em relação aos alvos terapêuticos (níveis de PTH), eventos adversos (hiperfosfatemia e hipercalcemia), fraturas, paratireoidectomia e mortalidade em pacientes portadores de DRC 5D. Portanto, a condução de uma busca da evidência (realização de PTC) sobre sua indicação é necessária para avaliação da ampliação do uso desta tecnologia.

5. PERGUNTA DE PESQUISA

Pergunta norteadora: O uso do medicamento cinacalcete é eficaz e seguro em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC estágio 5D quando comparado ao tratamento padrão disponível no SUS?

Quadro 1. Pergunta estruturada PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) para busca e seleção de evidências

População	Portadores de hiperparatireoidismo secundário à DRC estágios 5D (critérios diagnósticos de DRC e de hiperparatireoidismo segundo o estágio de DRC)
Intervenção	Cinacalcete
Comparador	Tratamento padrão (calcitriol); paricalcitol
Desfechos	<p>Desfechos de eficácia e/ou efetividade:</p> <p>Primários: Mortalidade por todas as causas e cardiovascular, Nível sérico de PTH</p> <p>Secundários: Nível sérico de Cálcio, Nível sérico de Fósforo, Produto Cálcio x Fósforo (Ca x P); Eventos cardíacos; Calcificação vascular; Fraturas ósseas; paratireoidectomia</p> <p>Desfechos de segurança: Eventos gastrointestinais; Hipocalcemia</p>

5.1 População

A população alvo foi constituída por pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em diálise.

5.2 Intervenção

A intervenção avaliada neste parecer técnico é o tratamento com cinacalcete.

O cinacalcete é um agente calcimimético que reduz diretamente os níveis de PTH por aumentar a sensibilidade do receptor ao cálcio extracelular.⁵

5.3 Comparador

Para comparador foi considerado o calcitriol e o paricalcitol.

Para a redução dos níveis do PTH, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: ativadores não seletivos do VDR (calcitriol), ativadores seletivos de VDR (paricalcitol) e calcimiméticos (cinacalcete), sendo as três disponibilizadas pelo SUS.⁶

Paricalcitol é alternativa de tratamento de HPTS para pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH igual ou superior a 500 pg/mL que apresentarem hipercalcemia ou hiperfosfatemia com uso de calcitriol em, pelo menos, duas tentativas de tratamento apesar da dieta, diálise adequada e uso apropriado de quelantes de fósforo; ou para pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH persistentemente superior a 500 pg/mL sem resposta a 3 meses de tratamento

com calcitriol. Já o cinacalcete, um calcimimético, é elegível para o tratamento do HPTS, segundo o PCDT vigente em pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH acima de 800 pg/mL e com níveis de cálcio sérico acima de 8,4 mg/dL, ou naqueles com PTH entre 600 e 800 pg/mL associado a fósforo sérico persistentemente elevado apesar da dieta, diálise adequada e uso apropriado de quelantes de fósforo em, pelo menos, três medidas consecutivas mensais e com nível sérico de cálcio acima de 8,4 mg/dL (ou do valor mínimo de referência do método); ou a cálcio sérico persistentemente elevado apesar do uso apropriado de quelantes de fósforo e concentração de cálcio do dialisato de 2,5 meq/L ou 3,0 mEq/L ou na ausência de resposta ao tratamento com calcitriol ou paricalcitol mesmo que os níveis de cálcio e fósforo se apresentem dentro dos limites da normalidade ou que apresentem hiperfosfatemia ou hipercalcemia com essas terapias apesar do ajuste da dose em, pelo menos, duas ou três medidas consecutivas mensais.^{4,6}

Segundo a SBN, a escolha do cinacalcete 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 300 pg/ml, a SBN preconiza o uso de paricalcitol. Hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia contraindicam o uso de calcitriol e paricalcitol e o cinacalcete será a droga de escolha. Para os pacientes após um ano de transplante renal com PTH acima de 120 pg/ml e hipercalcemia, o uso de cinacalcete está recomendado. Se o paciente apresentar hipocalcemia, é necessário a normalização dos níveis do cálcio para que possa ser utilizado o cinacalcete.⁶⁻⁸

De acordo com as diretrizes KDIGO 2017, *Canadian Society, Japanese Society e Renal Association*, as três classes de drogas, calcimiméticos, calcitriol e paricalcitol são terapias aceitáveis para pacientes com DRC 5D que requerem terapia para redução do PTH e a escolha do tratamento deve ser individual e guiada pelos níveis de PTH, dose e uso concomitante das drogas, bem como pelos níveis de cálcio e fósforo.⁶⁻¹¹

Também se acredita que quando o PTH se encontra acima de 500 pg/mL, a chance de resposta ao tratamento é reduzida, devendo ser introduzido medicamento injetável. Como a apresentação intravenosa do calcitriol (calcigex) foi descontinuada no presente ano, deve ser revisada a indicação de novo pontos de corte tanto do paricalcitol como do cinacalcete para pacientes com DRC estágio 5, considerando-se também os níveis de cálcio e fósforo.⁶⁻¹²

5.4 Desfechos

A escolha dos desfechos se justifica pelo fato do cinacalcete estar incluído no rol de medicamentos do SUS e consiste em segunda escolha do tratamento do HPTS no PDCT do DMO-DRC publicado em 2017.

Foram considerados os seguintes desfechos:

Primários: Mortalidade por todas as causas e cardiovascular; Nível sérico de PTH.

Secundários: Nível sérico de Cálcio; Nível sérico de fósforo; Eventos cardíacos; Calcificação vascular; Fraturas ósseas; Produto cálcio x fósforo; Paratireoidectomia.

Defeitos de segurança: Eventos gastrointestinais; Hipocalcemia

5.5 Tipos de estudo

Os tipos de estudos priorizados foram: revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados, avaliando o uso do cinacalcete.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, com a participação de um especialista clínico, foi conduzida uma busca nas bases de dados The Cochrane Library, MedLine (via PubMed), Embase (Elsevier), PubMed Central, Epistemonikos, NICE e Biblioteca Virtual de Saúde até dia 01 de agosto de 2021. Também foram conduzidas buscas em *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde, além de buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. Descritores, palavras-chave e termos Decs e MeSH foram utilizados na construção de estratégias de buscas para cada base de dados especificamente e estão reproduzidas nos Quadros 6 e 7. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais, e a busca foi restrita a seres humanos. A seleção dos estudos foi conduzida por dois revisores, acompanhada de um especialista, com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso.

Quadro 2. Detalhamento das estratégias de busca efetuadas em cada plataforma e o número de publicações encontradas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	((cinacalcet[MeSH Terms] OR Cinacalcet Hydrochloride OR Alpha-methyl-N-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propyl)-1-naphthalenemethanamine, (alpha)-hydrochloride OR Sensipar OR AMG 073 OR KRN 1493 OR AMG073) AND (Hyperparathyroidism, Secondary[MeSH Terms] OR Secondary Hyperparathyroidism OR hyperparathyroidism, Secondary OR secondary hyperparathyroidism))	846
PMC	("cinacalcet"[MeSH Terms] OR ("cinacalcet"[MeSH Terms] OR "cinacalcet"[All Fields] OR ("cinacalcet"[All Fields] AND "hydrochloride"[All Fields]) OR "cinacalcet hydrochloride"[All Fields]) OR Alpha-methyl-N-[All Fields] AND (3-[All Fields] AND (3-[All Fields] AND trifluoromethyl[All Fields] AND phenyl[All Fields]) AND propyl[All Fields]) AND (1[All Fields] AND naphthalenemethanamine[All Fields]) AND alpha[All Fields] AND -hydrochloride[All	1.738

	Fields] OR ("cinacalcet"[MeSH Terms] OR "cinacalcet"[All Fields] OR "sensipar"[All Fields]) OR ("cinacalcet"[MeSH Terms] OR "cinacalcet"[All Fields] OR "amg 073"[All Fields]) OR ("cinacalcet"[MeSH Terms] OR "cinacalcet"[All Fields] OR "krn 1493"[All Fields]) OR ("cinacalcet"[MeSH Terms] OR "cinacalcet"[All Fields] OR "amg073"[All Fields])) AND ("hyperparathyroidism, secondary"[MeSH Terms] OR ("hyperparathyroidism, secondary"[MeSH Terms] OR ("hyperparathyroidism"[All Fields] AND "secondary"[All Fields]) OR "secondary hyperparathyroidism"[All Fields] OR ("secondary"[All Fields] AND "hyperparathyroidism"[All Fields])) OR ("hyperparathyroidism, secondary"[MeSH Terms] OR ("hyperparathyroidism"[All Fields] AND "secondary"[All Fields]) OR "secondary hyperparathyroidism"[All Fields] OR ("hyperparathyroidism"[All Fields] AND "secondary"[All Fields]) OR "hyperparathyroidism, secondary"[All Fields]) OR ("hyperparathyroidism, secondary"[MeSH Terms] OR ("hyperparathyroidism"[All Fields] AND "secondary"[All Fields]) OR "secondary hyperparathyroidism"[All Fields] OR ("secondary"[All Fields] AND "hyperparathyroidism"[All Fields])))	
EMBASE	('cinacalcet hydrochloride' OR 'alpha-methyl-n-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propyl)-1-naphthalenemethanamine, (alpha)-hydrochloride' OR sensipar OR 'amg 073' OR 'krn 1493' OR cinacalcet) AND ('secondary hyperparathyroidism' OR 'hyperparathyroidisms, secondary' OR 'secondary hyperparathyroidisms')	1.536
The Cochrane Library	cinacalcet in Title Abstract Keyword OR "cinacalcet hydrochloride" in Title Abstract Keyword AND "secondary hyperparathyroidism" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	366
Biblioteca Virtual em Saúde	(cinacalcet OR "cinacalcet hydrochloride") AND ("hyperparathyroidism, secondary" OR "secondary hyperparathyroidism" OR "hyperparathyroidisms, secondary" OR "secondary hyperparathyroidisms")	792
Epistemonikos	(title:(Cinacalcet OR "Cinacalcet Hydrochloride" OR "Alpha-methyl-N-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propyl)-1-naphthalenemethanamine, (alpha)-hydrochloride" OR Sensipar OR "AMG 073" OR "KRN 1493" OR AMG073) OR abstract:(Cinacalcet OR "Cinacalcet Hydrochloride" OR "Alpha-methyl-N-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propyl)-1-naphthalenemethanamine, (alpha)-hydrochloride" OR Sensipar OR "AMG 073" OR "KRN 1493" OR AMG073)) AND (title:("Hyperparathyroidism, Secondary" OR "Secondary Hyperparathyroidism" OR "Hyperparathyroidisms, Secondary" OR "Secondary Hyperparathyroidisms") OR abstract:("Hyperparathyroidism, Secondary" OR "Secondary Hyperparathyroidism" OR "Hyperparathyroidisms, Secondary" OR "Secondary Hyperparathyroidisms"))	66
NICE	cinacalcet	164
TOTAL		5.508

A partir da seleção dos estudos, optou-se pela utilização de uma revisão sistemática com metanálise, que atendesse a PICO e apresentasse adequada qualidade metodológica.

6.2 Seleção de estudos

Os critérios de elegibilidade foram:

1) critérios de inclusão: revisões sistemáticas com meta-análises de ensaios clínicos randomizados (ECR), de estudos quasi-experimentais incluindo pacientes adultos com HPTS à DRC (em qualquer estágio da doença) em uso de

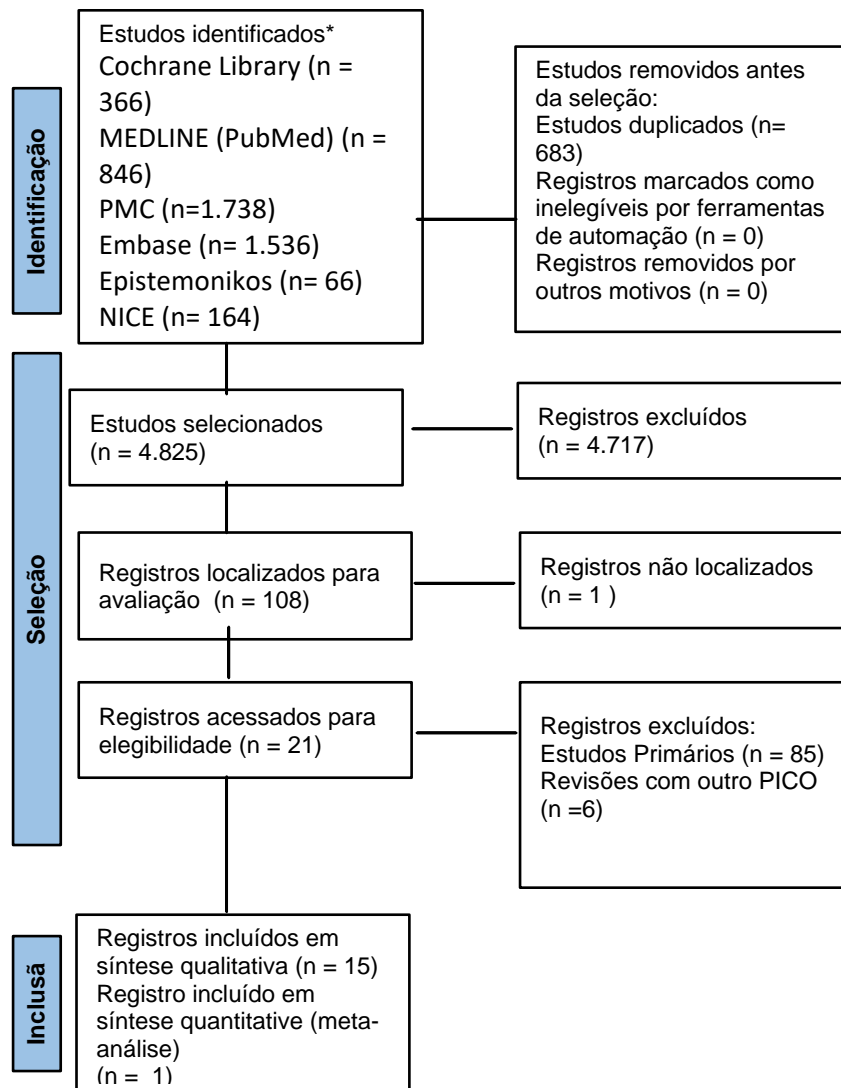
cinacalcete, que não responderam ou são intolerantes ao tratamento com análogos de vitamina D; ou estudos em comparação direta ou indireta com calcitriol ou paricalcitol; Estudos que avaliaram os desfechos de eficácia e/ou efetividade como: mortalidade por todas as causas e cardiovascular (desfechos duros), nível sérico de PTH, nível sérico de Cálcio, nível sérico de Fósforo, calcificação vascular, fraturas ósseas, produto Cálcio x Fósforo; Estudos que avaliaram os desfechos de segurança como os eventos adversos (eventos gastrointestinais e hipocalcemia).

2) critérios de exclusão: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos observacionais, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos em subpopulações específicas (exemplo: pacientes asiáticos).

Foi realizada a seleção dos estudos, por meio de dois revisores, utilizando o software Rayyan, em duas etapas. A seleção dos estudos contou com um terceiro revisor para casos que não houvesse consenso. Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a leitura dos textos completos para confirmação da elegibilidade.

A busca das evidências resultou em 5.508 referências, destas, 683 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 4.825 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 108 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Por fim, 21 revisões sistemáticas foram avaliadas para elegibilidade do estudo. Deste conjunto, 15 revisões foram incluídas para revisão da literatura e uma revisão sistemática foi incluída para atualização e síntese de evidências por incluir todos os estudos que atenderam a PICO e de melhor qualidade metodológica, conforme avaliação.

Os resultados da busca de evidência realizada são apresentados na Figura 1 a seguir.



(Adaptado de Page MJ *et al.*, 2021¹³)

Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos.

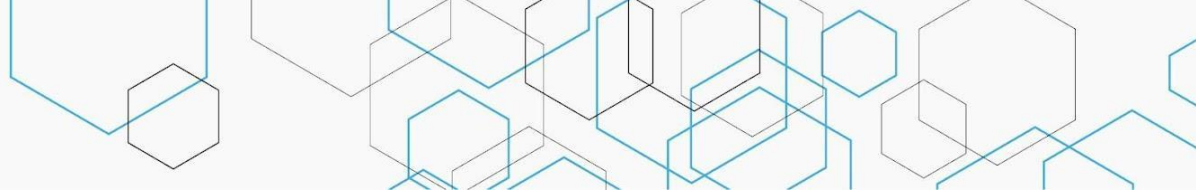
6.3 Caracterização dos estudos selecionados para a revisão de literatura

Para sumarizar as evidências disponíveis, optou-se também por selecionar e realizar a leitura de todas as revisões sistemáticas que abordassem o presente tema.

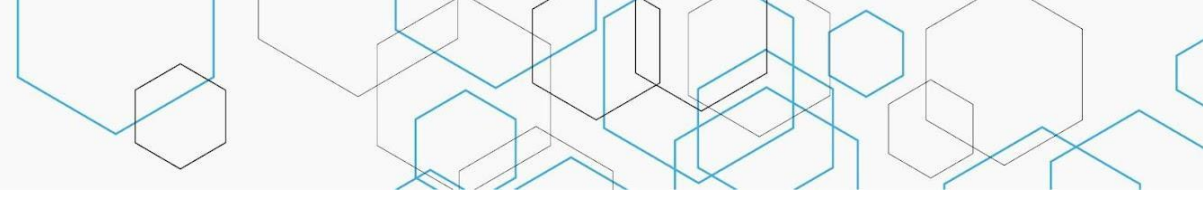
Abaixo, no Quadro 8, estão apresentadas as características das revisões sistemáticas incluídas na revisão da literatura e, no Quadro 9, estão listados os estudos excluídos e os motivos para exclusão.

Quadro 4: Revisões sistemáticas incluídas na revisão da literatura.

Estudo	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
Zhang et al, 2012¹⁴	15 ECR 3387 pacientes em diálise (estágio 5 D) Com paricalcitol 02 ECR 539 pacientes	- Cinacalcete vs placebo (13 ECR) - Cinacalcete vs Análogos de vitamina D (02 ECR)	Níveis de PTH, Ca, P Mortalidade por todas as causas	-A revisão confirma o efeito de redução de 30% do PTH pelo cinacalcete (OR = 10.75, IC 95% 6.65–17.37, p<0.001), do cálcio e do fósforo (WMD, -0.81 mg/dL; IC 95% -0.89 a -0.72, p<0.001 e WMD, -0.29 mg/dL; IC 95% -0.41 a -0.17, p<0.001, respectivamente) quando comparado ao grupo controle. -Não houve redução da mortalidade e houve aumento de eventos adversos como náusea (OR = 2.45, IC 95% 1.29–4.66, p = 0.006), vômito (OR = 2.78, IC 95% 2.14–3.62, <0.001), diarreia (OR = 1.51, IC 95% 1.04–2.20, p = 0.030), infecção de vias aéreas superiores (OR = 1.79, IC 95% CI 1.20–2.66, p = 0.004) e hipocalcemia (OR = 2.46, IC 95% 1.58–3.82, p<0.001).
Li et al, 2013¹⁵	06 ECR 2.548 pacientes com DRC 5D	- Cinacalcete vs placebo - Cinacalcete vs Análogos de vitamina D	Níveis de PTH, Ca, P Efeitos adversos	-Cinacalcete reduziu os níveis de PTH (RR = 3.51, IC 95 % 2.38–5.17), cálcio (RR = 2.04, IC 95 % 1.76–2.37, p<0.001) e produto cálcio vs fósforo (RR = 1.41, IC 95 % 1.18–1.69, p<0.001). -Maior risco de eventos adversos como náusea, vômito e diarreia -Não foram avaliados desfechos clínicos e não houve impacto sobre os níveis de fósforo (RR = 1.15, IC 95 % 0.83–1.60)
Balinger et al, 2014¹⁶	-18 ECR - 7.446 pacientes com DRC estágio 5D.	- Cinacalcete vs placebo - Cinacalcete + análogo de vitamina D vs análogo de vitamina D - Análogos de vitamina D	Níveis de PTH, Ca, P Mortalidade geral e de causa cardiovascular Paratireoidectomia Efeitos adversos	-A revisão confirma o efeito de redução de PTH pelo cinacalcete (MD -281.39 pg/mL, IC 95% -325.84 a -234.94) e do cálcio (MD -0.87 mg/dL, IC 95% -0.96 a -0.77) -Não houve efeito sobre os valores de fósforo (MD -0.23 mg/dL, IC 95% -0.58 a 0.12). -Não houve redução da mortalidade geral (RR 0.97, IC 95% 0.89 -1.05) e da mortalidade por causa cardiovascular (RR 0.67, IC 95% 0.16 - 2.87). -Houve diminuição da necessidade de paratireoidectomia (RR 0.49, IC 95% 0.40 - 0.59) e da hipercalcemia (RR 0.23, IC 95% 0.05 - 0.97)



				<p>- Houve aumento de eventos adversos como hipocalcemia (RR 6.98, IC 95% 5.10 - 9.53), náusea ((RR 2.02, IC 95% 1.45 a 2.81), vômito (RR 1.97, IC 95% 1.73 - 2.24).</p>
Lozano-Ortega et al, 2018¹⁷	<p>16 estudos 06 observacionais e 10 ECR – excluiu 12 de não alta qualidade 02 estudos observacionais 02 ECR</p>	<p>- Cinacalcete vs placebo - Cinacalcete vs Análogos de vitamina D</p>	<p>Mortalidade geral (04 ECR) e de causa cardiovascular (02 ECR)</p>	<p>O tratamento com cinacalcete reduziu o risco de morte (RR 0.83; IC 95% 0.78–0.89, p<0,001)</p>
Greeviroj et al, 2017¹⁸	<p>24 ECR 10.031 pacientes com DRC 5d</p>	<p>- Cinacalcete vs placebo (14 ECR) - Cinacalcete vs Análogos de vitamina D (10 ECR)</p>	<p>-níveis de PTH, cálcio, fósforo, -efeitos adversos: náusea, vômito e hipocalcemia -eventos cardiovasculares e mortalidade</p>	<p>Cinacalcete reduziu os níveis de PTH, cálcio e fosfato (MD –206.53, IC –264.76– –148.31, p< <0.001; MD –0.73, IC –0.80 - –0.66, p<0.001 e MD–0.39, IC –0.46 - –0.32, p<0.001) Reduziu os níveis de fosfatase alcalina e FGF-23 Aumentou o RR de hipocalcemia, náusea, vômito e diarreia (RR 2.02, IC 1.61 - 2.54, p<0.001; RR 2.16, IC 1.54 - 3.02, p <0.001; RR 1.14, IC 1.02 - 1.28, p<0,01, respectivamente) Não teve impacto sobre eventos cardiovasculares (RR 0.89, IC 0.62 - 1.26, p>0,05) e mortalidade (RR 0.97, IC 0.89 - 1.05, p>0,05)</p>
Zu et al, 2019¹⁹	<p>14 estudos 04 cohort e 10 ECR 38.219 pacientes com DRC 5d.</p>	<p>Cinacalcete vs Ausência de cinacalcete PTH > 300 PTH > 800 Ca x P> 45 Ca > 8.4</p>	<p>-Fraturas (avaliada em 04 ECR) -Mortalidade por todas as causas (avaliada em 10 ECR) e de causa cardiovascular (avaliada em 3 ECR)</p>	<p>- Cinacalcete: menor mortalidade geral e de causa cardiovascular quando comparado à ausência de ao cinacalcete (RR =0.91, IC 95% 0.89- 0.94; p<,0.001; e RR 0.92, IC 95% 0.89–0.95, p < 0.001) - Sem diferença quanto à ocorrência de fraturas (RR 0.93, IC 95% CI 0.87–1.00, p = 0.05). -Níveis de PTH, Ca e P, e outros eventos adversos não foram avaliados não foram avaliados.</p>



<p>Xu et al, 2020²⁰</p>	<p>07 ERC 868 pacientes com DRC 5D, 412 no braço paricalcitol 456 no braço cinacalcete</p>	<p>Cinacalcete vs. Paricalcitol Valores iniciais do PTH: de 400 a 1000 pg/ml</p>	<p>-Níveis de PTH, cálcio e fósforo</p>	<p>- O tratamento com paricalcitol resultou em maiores níveis de cálcio (MD 1.10, IC 95% 0.92-1.28, p<0.05). - Cinacalcete resultou em maior PTH no alvo (entre 150 e 300 pg/ml) (RR2,19, IC 95% 1,39-3,45, p<0,001) - Não houve diferença quanto aos níveis de PTH (MD 71.82, IC95% 185.20-328.85, p=0.58) e fósforo (MD: 0.59, IC 95% -0.82-2.00, p=0.41). - Não foram avaliados desfechos clínicos como mortalidade e fraturas.</p>
<p>Palmer et al, 2019²¹</p>	<p>45 estudos, entre ECR e estudos quasi-experimentais 2.698 pacientes transplantados renais</p>	<p>Analisados apenas os estudos que avaliaram o uso do cinacalcete vs placebo ou tratamento padrão (análogos de vitamina D): Evenepoel 2014 (controle placebo), Cruzado 2015 (controle PTX), Pasqualli, 2014 (controle paricalcitol)</p>	<p>-Níveis de PTH, cálcio e fósforo -Fratura</p>	<p>Realizada metanálise apenas do estudo de Evenpel. A revisão não mostrou benefício do uso do cinacalcete sobre nenhum desfecho clínico ou laboratorial avaliado em pacientes transplantados renais com PTH > 100 pg/ml</p>
<p>Palmer, 2020²²</p>	<p>36 ECR 11.247 pacientes com DRC (32 ECR apenas com pacientes estágio 5D)</p>	<p>-cinacalcete vs placebo (17 estudos) - cinacalcete vs vitamina D (03 ECR) - cinacalcete + vitamina D vs vitamina D (04 ECR) - cinacalcete vs PTX (01 ECR) - cinacalcete vs tratamento padrão (04 ECR) -cinacalcete vs. evocalcete e cinacalcete vs. etelcalcetide (03 ECR)</p>	<p>-Níveis de PTH, cálcio e fósforo -Fratura -Eventos cardiovasculares -Mortalidade geral - PTX</p>	<p>A revisão confirma o efeito de redução de PTH pelo cinacalcete, associado à aquisição do alvo (OR, 5.80 (IC 95% 1.90 - 17.7) - 24 ECR Não houve redução da mortalidade geral e de causa cardiovascular (OR, 1.06; IC 95% 0.91-1.24] - 30 ECR Não reduziu eventos cardiovasculares Não reduziu fraturas Houve redução do risco relativo de PTX (RR 0,45; IC95%: 0,36-0,55) no grupo que recebeu o cinacalcete em comparação com o grupo controle (p < 0,00001). Houve aumento de eventos adversos como hipocalcemia, náusea e vômito</p>

Detalhamento das Revisões sistemáticas e meta-análises:

1. *Effects and Safety of Calcimimetics in End Stage Renal Disease Patients with Secondary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis*¹⁴

Revisão sistemática publicada em 2012, na *Plos One*, com o objetivo de avaliar os efeitos do cinacalcete em desfechos clínicos, bioquímicos e ósseos em pacientes com DRC estágio 5. Foram incluídos 15 ECR que envolveram 3.387 pacientes com DRC estágio 5. Foram avaliados estudos com cinacalcete comparados com placebo (13 ECR) ou tratamento padrão (análogos de vitamina D – 02 ECR).

A revisão confirma o efeito de redução de 30% do PTH pelo cinacalcete (OR = 10.75, IC 95% 6.65–17.37, $p < 0.001$), do cálcio e do fósforo (WMD, -0.81 mg/dL; IC 95% -0.89 a -0.72, $p < 0.001$ e WMD, -0.29 mg/dL; IC 95% -0.41 a -0.17, $p < 0.001$, respectivamente) quando comparado ao grupo controle. Entretanto, não houve redução da mortalidade e houve aumento de eventos adversos como náusea (OR = 2.45, IC 95% 1.29–4.66, $p = 0.006$), vômito (OR = 2.78, IC 95% 2.14–3.62, $p < 0.001$), diarreia (OR = 1.51, IC 95% 1.04–2.20, $p = 0.030$), infecção de vias aéreas superiores (OR = 1.79, IC 95% CI 1.20–2.66, $p = 0.004$) e hipocalcemia (OR = 2.46, IC 95% 1.58–3.82, $p < 0.001$).

Conclusão e considerações: A revisão conclui que o cinacalcete é superior ao placebo e ao tratamento padrão com análogos de vitamina D quanto à redução dos níveis de PTH, porém sem impacto na mortalidade geral e de causa cardiovascular. O uso do cinacalcete cursou com maior risco de efeitos adversos como hipocalcemia, náusea, vômitos e diarreia.

2. *Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients*¹⁶

Revisão sistemática publicada em 2014, na *Cochrane Database of Systematic Reviews*, com o objetivo de avaliar os efeitos do cinacalcete em desfechos clínicos, bioquímicos e ósseos em pacientes com DRC estágio 5D. Foram incluídos 18 ECR, que envolveram 7.446 pacientes com DRC estágio 5D. Foram avaliados estudos com cinacalcete comparados com placebo ou tratamento padrão (análogos de vitamina D).

A revisão confirma o efeito de redução de PTH pelo cinacalcete (MD -281.39 pg/mL, IC 95% -325.84 a -234.94) e do cálcio (MD -0.87 mg/dL, IC 95% -0.96 a -0.77), sem efeito sobre os valores de fósforo (MD -0.23 mg/dL, IC 95% -0.58 a 0.12). Entretanto, não houve redução da mortalidade geral (RR 0.97, IC 95% 0.89 -1.05) e da mortalidade por causa cardiovascular (RR 0.67, IC 95% 0.16 - 2.87). Houve diminuição da necessidade de paratireoidectomia (RR 0.49, IC 95% 0.40 - 0.59) e da hipercalcemia (RR 0.23, IC 95% 0.05 - 0.97) e houve aumento de eventos adversos como hipocalcemia (RR 6.98, IC 95% 5.10 - 9.53), náusea ((RR 2.02, IC 95% 1.45 a 2.81), vômito (RR 1.97, IC 95% 1.73 - 2.24).

Conclusão e considerações: A revisão conclui que o uso do cinacalcete reduziu a necessidade de PTX em pacientes adultos com DRC 5D e HPTS, sem impacto sobre a mortalidade por todas as causas e de causa cardiovascular. O uso do cinacalcete cursou com maior risco de efeitos adversos como hipocalcemia, náusea e vômitos.

3. Paricalcitol vs. cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: A meta-analysis²⁰

Revisão sistemática publicada em 2020 no *EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE* com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do paricalcitol vs cinacalcete no manejo do HPTS em pacientes com DRC 5D quanto aos níveis de PTH, cálcio e fósforo. Foram incluídos sete ECR, totalizando 868 pacientes. Paricalcitol e cinacalcete foram semelhantes quanto à redução do PTH (diferença média: 71,82; IC 95%: -185,20-328,85; $p = 0,58$), aos níveis de fósforo (DM: 0,59; IC 95%: -0,82-2,00, $p = 0,41$). Os níveis de cálcio no grupo paricalcitol foram significativamente maiores do que aqueles no grupo cinacalcete (DM: 1,10; IC 95%: 0,92-1,28, $p < 0,05$).

Conclusão e considerações: A revisão não mostrou superioridade do paricalcitol quando comparado ao cinacalcete na redução dos níveis de PTH na população com DRC 5D, já os níveis de cálcio no grupo paricalcitol foram significativamente maiores do que no grupo cinacalcete. Os valores iniciais de PTH variaram de 400 a 1000 pg/ml nos estudos incluídos na revisão. Desfechos clínicos não foram avaliados.

4. The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis¹⁵

Revisão sistemática publicada em 2013 no *Endocrine* com o objetivo de avaliar a eficácia do cinacalcete comparado ao controle (placebo) quanto aos níveis de PTH, cálcio, fósforo e produto cálcio x fósforo em pacientes com DRC 5D. Desfechos clínicos como mortalidade geral e de causa vascular, paratireoidectomia (PTX) e fraturas não foram avaliados. Foram incluídos 06 ECR totalizando 2531 pacientes com DRC 5D. Cinacalcete reduziu os níveis de PTH (RR = 3.51, IC 95 % 2.38–5.17, $p < 0,001$), cálcio (RR = 2.04, IC 95 % 1.76–2.37, $p < 0,001$) e produto cálcio vs fósforo (RR = 1.41, IC 95% 1.18–1.69, $p < 0,001$). Cinacalcete associou-se a maior risco de eventos adversos como náusea, vômito e diarreia. Não foram avaliados desfechos clínicos e nem impacto nos valores de fósforo (RR = 1.15, IC 95 % 0.83–1.60).

Conclusão e considerações: O cinacalcete reduz os níveis de PTH, cálcio e produto cálcio vs. fósforo em pacientes com HPTS à DRC em diálise. Houve maior risco de hipocalcemia com o uso de cinacalcete, assim como maiores eventos adversos como náusea, vômito e diarreia. Não foram avaliados desfechos clínicos.

5. Efficacy and safety of cinacalcet compared with other treatments for secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease or end-stage renal disease: a meta-analysis²³

Revisão sistemática publicada em 2020 no *BMC Nephrology* com o objetivo de avaliar a eficácia do cinacalcete quanto à mortalidade geral e cardiovascular em pacientes com DRC 5D. Foram incluídos 21 ECR, totalizando 8.373 pacientes com DRC 5D. A sobrevida dos pacientes tratados com cinacalcete foi semelhante à dos pacientes do grupo controle. Não houve diferença quanto à mortalidade cardiovascular. Os níveis de PTH foram significativamente reduzidos no grupo com cinacalcete em comparação com o grupo controle (-259.24 pg/ml, IC de 95% -336,23– -182,25; $p < 0,001$), assim como os níveis de cálcio (MD = - 0.92 mg/dL, IC 95% - 0.98 a - 0.85, $p < 0,001$) e o produto cálcio vs

fósforo (MD = - 5.97 mg²/dL², IC 95% - 9.77 a - 2.16, p<0,001. Foram observadas diferenças significativas na incidência de hipocalcemia (RR = 10.10, IC 95% 7.60 - 13.43, náusea (RR = 2.13, IC 95% 1.62 to 2.79), vômitos (RR = 1.99, IC 95% 1.78 - 2.23) com o uso de cinacalcete.

Conclusão e considerações: A revisão não mostrou redução na mortalidade geral e de causa cardiovascular de pacientes com DRC 5D com o uso de cinacalcete. O uso de cinacalcete mostrou benefício na redução dos níveis de PTH, do fósforo e do produto cálcio x fósforo. Houve mais efeitos adversos com o uso do cinacalcete.

6. Cinacalcet for Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials¹⁸

Revisão sistemática publicada em 2017 no *Nephron* com o objetivo de avaliar a eficácia do cinacalcete comparada ao do análogo da vitamina D ou placebo em pacientes com HPTS à DRC em diálise. Foram incluídos 24 ERC, totalizando 10.031 pacientes com DRC em diálise. O tratamento com cinacalcete reduziu os níveis de PTH, cálcio e fosfato (MD -206.53, IC -264.76- -148.31, p< <0.001; MD -0.73, IC -0.80 - -0.66, p<0.001 e MD-0.39, IC -0.46 - -0.32, p<0.001). Também aumentou a redução dos níveis de fosfatase alcalina e FGF-23 e aumentou o risco de hipocalcemia, náusea, vômito e diarreia (RR 2.02, IC 1.61 - 2.54, p<0.001; RR 2.16, IC 1.54 - 3.02, p <0.001; RR 1.14, IC 1.02 - 1.28, p<0,01, respectivamente). Não teve impacto sobre eventos cardiovasculares (RR 0.89, IC 0.62 - 1.26, p>0,05) e mortalidade (RR 0.97, IC 0.89 - 1.05, p>0,05)

Conclusão e considerações: Cinacalcete reduziu os níveis de PTH, cálcio e fósforo quando comparado ao placebo e análogos de vitamina D, porém não reduziu mortalidade ou eventos cardiovasculares.

7. Cinacalcet Treatment Significantly Improves All-Cause and Cardiovascular Survival in Dialysis Patients: Results from a Meta-Analysis¹⁹

Revisão sistemática publicada em 2019 no *Kidney Blood Pressure Research* com o objetivo de avaliar a eficácia do cinacalcete comparado ao tratamento padrão sem cinacalcete quanto à mortalidade geral e de causa cardiovascular e à ocorrência de fraturas em pacientes com DRC 5D. Foram incluídos 14 estudos, sendo 10 ERC e 04 coortes prospectivas, totalizando 38.219 pacientes com DRC em diálise. O tratamento com cinacalcete reduziu a mortalidade geral e de causa cardiovascular (RR =0.91, IC 95% 0.89- 0.94; p<,0.001; e RR 0.92, IC 95% 0.89-0.95, p < 0.001, respectivamente). Não houve diferença quanto à ocorrência de fraturas (RR 0.93, IC 95% CI 0.87-1.00, p = 0.05). Os níveis de PTH, Ca e P, e outros eventos adversos não foram avaliados.

Conclusão e considerações: Cinacalcete reduziu a mortalidade geral e de causa cardiovascular em pacientes com DRC 5D, porém não houve impacto sobre as fraturas. A revisão não teve como objetivo avaliar os valores de PTH, cálcio e fósforo e eventos adversos.

8. Effects of calcimimetics on long-term outcomes in dialysis patients: literature review and Bayesian meta-analysis¹⁷

Revisão sistemática publicada em 2018 no *Journal of Comparative Effectiveness Research* com o objetivo de avaliar a eficácia do cinacalcete comparado ao tratamento padrão sem cinacalcete ou placebo quanto à mortalidade geral e de causa cardiovascular em pacientes com DRC 5D. Foram incluídos 16 estudos, sendo 10 ERC e 06 coortes prospectivas, entretanto, 12 considerados de não alta qualidade foram excluídos, sendo realizada RS com metanálise de quatro estudos (02 observacionais e 02 ECR). O tratamento com cinacalcete reduziu a mortalidade geral (RR 0.83; IC 95% 0.78–0.89, $p < 0,001$). Os níveis de PTH, Ca e P, fraturas e outros eventos adversos não foram avaliados.

Conclusão e considerações: Cinacalcete reduziu a mortalidade geral em pacientes com DRC 5D. A revisão não teve como objetivo avaliar os valores de PTH, cálcio e fósforo e eventos adversos.

9. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients²¹

Revisão sistemática publicada em 2019, na *Cochrane Database of Systematic Reviews*, com o objetivo de avaliar os efeitos do cinacalcete em desfechos clínicos, bioquímicos e ósseos em pacientes transplantados renais. Foram incluídos 45 estudos, sendo 18 ECR e estudos quasi-experimentais, que envolveram 2.698 pacientes transplantados renais. Para a realização deste PTC, foram analisados apenas os estudos que avaliaram o uso do cinacalcete comparado com placebo ou tratamento padrão (análogos de vitamina D): Evenepoel 2014 (controle placebo), Cruzado 2015 (controle PTX), Pasqualli, 2014 (controle paricalcitol) - realizada metanálise apenas do estudo de Evenepel. A revisão não mostrou benefício do uso do cinacalcete sobre nenhum desfecho clínico ou laboratorial avaliado.

10. Comparative Effectiveness of Calcimimetic Agents for Secondary Hyperparathyroidism in Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis²²

Revisão sistemática publicada em 2020, no *American Journal of Kidney Disease*, com objetivo de avaliar os efeitos dos calcimiméticos em desfechos clínicos, bioquímicos e ósseos em pacientes com DRC 5D. Foram incluídos 36 ECR, que envolveram 11.247 pacientes com DRC estágio 5D. Foram avaliados estudos com cinacalcete comparados com placebo (17 ECR), cinacalcete vs vitamina D (03 ECR), cinacalcete + vitamina D vs vitamina D (04 ECR), cinacalcete vs PTX (01 ECR), cinacalcete vs tratamento padrão (04 ECR). Foram analisados e comparados diferentes tipos de calcimiméticos (cinacalcete vs. evocalcete e cinacalcete vs. etelcalcetide - 03 ECR).

A revisão confirma o efeito de redução de PTH pelo cinacalcete, associado à aquisição do alvo (OR, 5.80 (IC 95% 1.90 - 17.7)). Entretanto, não houve redução da mortalidade geral, a qual foi avaliada em 30 ECR (OR, 1.06; IC 95% 0.91-1.24) dos eventos cardiovasculares e de fraturas. Houve aumento de eventos adversos como hipocalcemia, náusea e vômito.

Conclusão e considerações: A revisão conclui que o uso de calcimiméticos reduziu os valores de PTH, alcançando os níveis alvo. Porém, sem efeito nos desfechos clínicos.

11. Cinacalcet versus standard treatment for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis²⁴

Revisão Sistemática publicada em 2016 no *Renal Failure*, com o objetivo de avaliar a eficácia do cinacalcete comparado ao tratamento padrão sem cinacalcete ou placebo quanto ao risco de fraturas, hospitalização, eventos cardiovasculares, necessidade de paratireoidectomia, mortalidade geral e eventos adversos gastrointestinais em pacientes com DRC estágios 3 a 5D. Foram incluídos 24 ECR, dos quais 21 em população estágio 5D, totalizando 8.311 pacientes. Cinacalcete não reduziu o risco de fraturas (RR 0.59, IC 95% 0.13–2.60; $p>0.05$), como também não reduziu o risco de hospitalização e eventos cardiovasculares (RR 0.93, IC 95% 0.85–1.02 e RR 0.95, IC 95% 0.84–1.07; ambos com $p>0.05$). Não houve impacto sobre mortalidade de todas as causas (RR 0.96, IC 95% 0.89–1.04;), porém reduziu o risco de paratireoidectomia (RR 0.30, IC 95% 0.22–0.42; $p<0.05$) e associou-se a maior risco de eventos adversos gastrointestinais: náusea (RR 2.16, IC 95% 1.46–3.21, e vômitos (RR 2.15, IC 95% 1.66–2.80, além de hipocalcemia (RR 6.0, IC 95% 3.65–9.87; $p<0.05$).

Conclusão e considerações: A revisão conclui que o uso de cinacalcete reduziu o risco de PTX, porém sem impacto sobre hospitalização, eventos cardiovasculares, fraturas e mortalidade. Cinacalcete cursou com maior risco de efeitos adversos como, náusea e vômitos. Não foi objetivo da RS avaliar os níveis de PTH, cálcio e fósforo.

12. A Bayesian network analysis on comparative efficacy of treatment strategies for dialysis patients with secondary hyperparathyroidism²⁵

Revisão Sistemática publicada em 2019 no *Experimental and Therapeutic Medicine*, com o objetivo de avaliar a eficácia do cinacalcete, paricalcitol e cinacalcete + análogos de vitamina D não seletivos comparado ao tratamento padrão com quelantes de fósforo e análogos não seletivos de vitamina D ou placebo quanto à redução dos níveis de PTH e efeitos adversos do trato gastrointestinal e hipocalcemia em pacientes com DRC estágio 5D. Foram incluídos 20 ECR, totalizando 5.390 pacientes. Paricalcitol, cinacalcete + análogo de vitamina D, e cinacalcete foram mais eficazes no controle dos níveis de PTH quando comparados ao tratamento padrão (análogos não seletivos de vitamina D), com OR=3.99, 2.91 e 2.47, respectivamente, e ao placebo, com OR=20.32, 14.89 e 12.56, respectivamente). Paricalcitol foi o mais eficaz dos três tratamentos. Cinacalcete associou-se a maior risco de náuseas e hipocalcemia.

Conclusão e considerações: A revisão conclui que tanto o uso de cinacalcete, como de paricalcitol e cinacalcete + análogos de vitamina D não seletivos foram mais eficazes no controle dos níveis de PTH (redução > 30% ou alvo entre 150-300 pg/ml) comparado ao tratamento padrão com análogos de vitamina D ou placebo. Paricalcitol foi o mais eficaz dos três tratamentos, enquanto o cinacalcete associou-se a maior risco de náuseas e hipocalcemia. Não foi objetivo da RS avaliar os níveis de fósforo, hospitalização, fraturas, PTX, eventos cardiovasculares e mortalidade.

Quadro 5 - Caracterização dos estudos excluídos.

Autor/ano	Título	Tipo de estudo	Motivo da exclusão
Bover et al, 2015	Clinical and Practical Use of Calcimimetics in Dialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism	Revisão sistemática	Não possui
Chen et al, 2016	Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática	População diferente
Geng 2020	A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials	Revisão sistemática	PICO diferente
Lu et al, 2017	Efficacy and safety of cinacalcet therapy for renal transplant patients with secondary hyperparathyroidism-a systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática	População diferente
Wang et al, 2015	Efficacy of cinacalcet therapy for dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: A meta-analysis	Revisão sistemática	Resumo de congresso
Palmer et al, 2013	Cinacalcet in Patients with Chronic Kidney Disease: A Cumulative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Revisão sistemática	Mesmos dados publicados na revisão Ballinger et al, 2014

Os demais estudos avaliados eram ensaios clínicos randomizados previamente incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas. Portanto foram automaticamente excluídos.

6.4 Caracterização da revisão selecionada para síntese das evidências

Após análise de todas as revisões sistemáticas, a revisão de Palmer et al., 2020 foi escolhida como referência para atualização por se tratar de uma revisão com alta qualidade metodológica e também por incluir o maior número de estudos envolvendo o cinacalcete. Ademais, essa revisão sistemática teve o mesmo objetivo do presente PTC: avaliar a eficácia e segurança dos calcimiméticos para o tratamento de pacientes portadores de hiperparatireoidismo secundário à DRC.

Palmer et al., 2020 é uma revisão sistemática com metanálise em rede publicada no *American Journal of Kidney Diseases* (AJKD), que avaliou as diversas opções terapêuticas para indivíduos portadores de hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica. Em Palmer et al., 2020 foram incluídos 36 ECR, totalizando 11.247 pacientes. Destes, 32 estudos com pacientes com DRC em estágio 5 sob tratamento de diálise. Dois ensaios clínicos incluíram pacientes com DRC em estágio 3-4 que não foram submetidos a diálise ou transplante de rim, e dois ensaios com pacientes com DRC que receberam transplantes renais. Além dos diferentes grupos de pacientes, foram realizadas 5 diferentes comparações com o cinacalcete: (1) cinacalcete *versus* placebo; (2) cinacalcete *versus* vitamina D; (3) cinacalcete + baixa dose de vitamina D *versus* vitamina D; (4) cinacalcete *versus* paratireoidectomia; (5) cinacalcete *versus* tratamento padrão (calcitriol ou paricalcitol). Além destas comparações, foram analisados e comparados diferentes tipos de

calcimiméticos (cinacalcete *versus* evocalcete e cinacalcete *versus* etelcalcetide). Devido aos diversos tipos de calcimiméticos utilizados nesta RS, as evidências clínicas deste parecer foram apresentadas por desfechos, considerando os dados dos estudos incluídos em Palmer et al., 2020, que tiveram como intervenção o cinacalcete. As descrições sumárias da revisão e dos estudos incluídos encontram-se nos Quadros 9 e 10. Os estudos e seus motivos de exclusão estão apresentados no Quadro 11.

Quadro 6. Características da Revisão Sistemática Palmer et al., 2020 incluída no parecer.

Autor/Ano	Desenho do estudo / População	Estudos utilizados na análise	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
Palmer et al, 2020	36 ECR 11.247 pacientes com DRC estágio 5D.	ECR	- cinacalcete vs placebo (17 estudos) - cinacalcete vs vitamina D (03 ECR) - cinacalcete + vitamina D vs. vitamina D (04 ECR) - cinacalcete vs PTX (01 ECR) - cinacalcete vs tratamento padrão (04 ECR) -cinacalcete vs. evocalcete e cinacalcete vs. etelcalcetide (03 ECR)	Níveis de PTH, cálcio e fósforo Fratura Eventos cardiovasculares Mortalidade geral	A revisão confirma o efeito de redução de PTH pelo cinacalcete, associado à aquisição do alvo (OR, 5.80 (IC 95% 1.90 - 17.7) - 24 ECR Etelcalcetide apresentou melhores resultados em atingir alvo do PTH do que os outros calcimiméticos. Não houve redução da mortalidade geral e de causa cardiovascular (OR, 1.06; IC 95% 0.91-1.24] - 30 ECR Não reduziu eventos cardiovasculares Não reduziu fraturas Houve aumento de eventos adversos como hipocalcemia, náusea e vômito.

Quadro 7. Características dos estudos incluídos em Palmer et al., 2020

Autor/Ano	Desenho do estudo/População	Intervenção e Comparador	Desfechos	Tamanho da amostra	Duração do estudo
Goodman 2000	ECR/Diálise	Cinacalcete vs placebo	PTH e nível de cálcio, nível de fósforo	21	15 dias
Goodman 2002	ECR/Diálise	Cinacalcete vs placebo	PTH e nível de cálcio, nível de fósforo	30	8 dias
Lindberg 2003	ECR/Diálise	Cinacalcete vs placebo	PTH e nível de cálcio, nível de fósforo e cálcio x fósforo	78	18 semanas
Quarles 2003	ECR/Diálise	Cinacalcete vs placebo	PTH e nível de cálcio, nível de fósforo e cálcio x fósforo	71	18 semanas
Block 2004	ECR/Diálise	Cinacalcete vs placebo	PTH	741	26 semanas
Harris 2004	ECR/Diálise	Cinacalcete vs placebo	nível de cálcio, nível de fósforo	22	12 semanas

Charytan 2005	ECR/Chronic kidney disease, estimated GFR 15-50	Cinacalcete vs placebo	PTH e nível de cálcio	54	18 semanas
Kalra 2005	ECR/Diálise	Cinacalcete vs trat padrão	nível de cálcio	36	12 meses
Lindberg 2005	ECR/Diálise	Cinacalcete vs Placebo	PTH e nível de cálcio	395	26 semanas
ACHIEVE 2008	ECR/Diálise	Cinacalcete + low dose vitamin D vs Vit D	PTH e nível de cálcio e cálcio x fosfato	173	27 semanas
Akiba 2008	ECR/Diálise	Cinacalcete vs placebo	PTH e nível de cálcio	121	3 semanas
Fugakawa 2008	ECR/Diálise	Cinacalcete vs placebo	PTH e nível de cálcio	143	14 semanas
Malluche 2008	ECR/Diálise	Cinacalcete vs placebo	albumina ajustada ao nível de cálcio	48	52 semanas
OPTIMA 2008	ECR/Diálise	Cinacalcete vs trat padrão	PTH e albumina ajustada ao nível de cálcio	552	23 semanas
Chonchol 2009	ECR/CKD	Cinacalcete vs placebo	PTH e nível de cálcio	404	32 semanas
ADVANCE 2011	ECR/Diálise	Cinacalcete + low dose vitamin D vs Vit D	PTH, cálcio x fósforo e albumina ajustada ao nível de cálcio	360	52 semanas
El-Shafey 2011	ECR/Diálise	Cinacalcete vs trat padrão	PTH e albumina ajustada ao nível de cálcio	82	36 semanas
EVOLVE 2012	ECR/Diálise	Cinacalcete vs placebo	PTH, nível de cálcio e cálcio x fósforo	3983	21,2 meses e 17,5 meses
IMPACT SPHT 2012	ECR/Diálise	Cinacalcete + low dose vitamin D vs Vit D	PTH, nível de cálcio, nível de fosfatase alcalina, cálcio x fósforo	126	28 semanas
IMPACT SPHT 2012	ECR/Diálise	Cinacalcete + low dose vitamin D vs Vit D	PTH, nível de cálcio, nível de fosfatase alcalina, cálcio x fósforo	142	28 semanas
Kaperonis 2012	ECR/Diálise	Cinacalcete vs Vit D	-	13	6 meses
CUPID 2013	ECR/Diálise	Cinacalcete vs trat padrão	PTH e albumina ajustada ao nível de cálcio	66	16 semanas
Ureña-Torres 2013	ECR/Diálise	Cinacalcete + low dose vitamin D vs Vit D	PTH, nível de cálcio	304	52 semanas
Pasquali 2014	ECR/Transplante	cinacalcete vs paricalcitol	hiperparatiroidismo secundário	16	3 meses

PARADIGM	ECR/Diálise	Cinacalcete vs Vit D	PTH, nível de cálcio	312	52 semanas
Cruzado 2016	ECR/Transplante	cinacalcete vs cirurgia de paratireoide	PTH, nível de cálcio e nível de fosfato	30	12 meses
Mei 2016	ECR/Diálise	Cinacalcete vs placebo	PTH	238	14 semanas
Poulin 2017	ECR/Diálise	Cinacalcete vs placebo	PTH, nível de cálcio	21	7 dias
Akizawa 2018	ECR/Diálise	Evocalcete, cinacalcete vs placebo	PTH e albumina ajustada ao nível de cálcio	151	30 semanas
Susantitaphon g 2019	ECR/Diálise	Cinacalcete vs trat padrão	PTH, nível de cálcio	30	12 semanas

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

7.1 Análise da qualidade da revisão sistemática e dos estudos incluídos

Não foi encontrada uma ferramenta que avalie a qualidade de revisões sistemáticas em rede, portanto, a qualidade da revisão sistemática Palmer et al, 2020 foi avaliada utilizando a ferramenta AMSTAR-2²⁶ seguindo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. O AMSTAR-2 foi desenvolvido para documentar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e de estudos não randomizados. A ferramenta consiste em uma avaliação crítica de 16 domínios com opções de avaliação de "Sim", "Parcialmente Sim" e "Não", sendo eles: 1) questões de pesquisa e critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes; 2) design a priori; 3) justificativas para a seleção do desenho do estudo; 4) estratégias de busca; 5) seleção duplicada de estudo; 6) extração de dados duplicados; 7) referência aos estudos excluídos; 8) características dos estudos incluídos; 9) técnica para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos; 10) relato da fonte de financiamento para os estudos incluídos; 11) métodos para analisar resultados; 12) avaliação do impacto do risco de viés nos resultados da metanálise; 13) consideração do risco de viés na interpretação e discussão dos resultados; 14) discussão e explicação da heterogeneidade; 15) investigação de viés de publicação; 16) relato do conflito de interesses dos autores da revisão. Os domínios 1,4,7,9,11,13 e 15 são considerados críticos pela ferramenta AMSTAR-2. O julgamento de cada domínio foi realizado de forma independente por dois revisores, seguidas de discussão para quaisquer discrepâncias, com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso. Após todos os julgamentos, foi utilizada a plataforma do AMSTAR-2 para avaliar a confiança geral nos resultados usando a lista de verificação do site da AMSTAR-2 (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php). Seguindo as recomendações da AMSTAR-2, a confiança geral no resultado de Palmer et al., 2020 foi classificado em alta (15/16; 93,75%), na qual considerou-se apenas o item 7 como inadequado. A avaliação final, de acordo com o AMSTAR-2, está apresentada no Quadro 12 abaixo.

Quadro 8. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas.

AMSTAR-2																	
Revisão Sistemática	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Confiança na revisão
1 Palmer et al., 2020	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Moderada

Legenda: Verde “Sim”; Vermelho “Não”; Amarelo “Sim Parcial”

De acordo com a análise da qualidade dos ensaios clínicos incluídos em Palmer et al., 2020, o autor considerou que a maioria dos estudos apresentou risco incerto na geração da sequência de randomização e no sigilo de alocação. Além destes, Palmer et al., 2020 identificou que grande parte dos estudos apresentou alto risco de viés para as perdas de seguimento de participantes dos estudos ou *missings* para os desfechos avaliados (viés de atrito). A avaliação da qualidade dos estudos incluídos em Palmer et al., 2020 está apresentada no Quadro 7, conforme análise realizada pelo autor utilizando a ferramenta da colaboração Cochrane.²⁷

	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
Akiba, 2008	+		+	+	+	+	+
Akizawa, 2018			+	+	+	+	+
Block, 2004			+	+	+	+	+
Charytan, 2005	+	+	+	+	+	+	+
Chertow, 2012	+	+	+	+	+	+	+
Chonchol, 2009	+	+	+	+	+	+	+
Cruzado, 2016			+	+	+	+	+
El-Shafey, 2011			+	+	+	+	+
Fishbane, 2008			+	+	+	+	+
Fugakawa, 2008	+		+	+	+	+	+
Goodman, 2000			+	+	+	+	+
Goodman, 2002			+	+	+	+	+
Kalra, 2005			+	+	+	+	+
Ketteler, 2012(1-IV)	+	+	+	+	+	+	+
Ketteler, 2012(2-Oral)	+	+	+	+	+	+	+
Kim, 2013			+	+	+	+	+
Lindberg, 2003			+	+	+	+	+
Lindberg, 2005	+	+	+	+	+	+	+
Malluche, 2008	+	+	+	+	+	+	+
Mei, 2016			+	+	+	+	+
Messa, 2008			+	+	+	+	+
Pasquali, 2014			+	+	+	+	+
Quarles, 2003	+	+	+	+	+	+	+
Raggi, 2011			+	+	+	+	+
Susantitaphong, 2019			+	+	+	+	+
Ureña-Torres, 2013	+	+	+	+	+	+	+
Wetmore, 2015	+	+	+	+	+	+	+

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos em Palmer et al., 2020 (Adaptado de Palmer et al., 2020).

Análise de Sensibilidade

De acordo com a análise de Palmer et al. 2020, não houve evidência de assimetria nos gráficos de funil (*Funnel plot*). Além disso, a análise de sensibilidade forneceu uma estimativa de tratamento semelhante para os níveis de PTH

sérico e hipocalcemia. Especificamente, os resultados foram semelhantes quando as análises incluíram apenas ensaios em adultos tratados com diálise de manutenção.

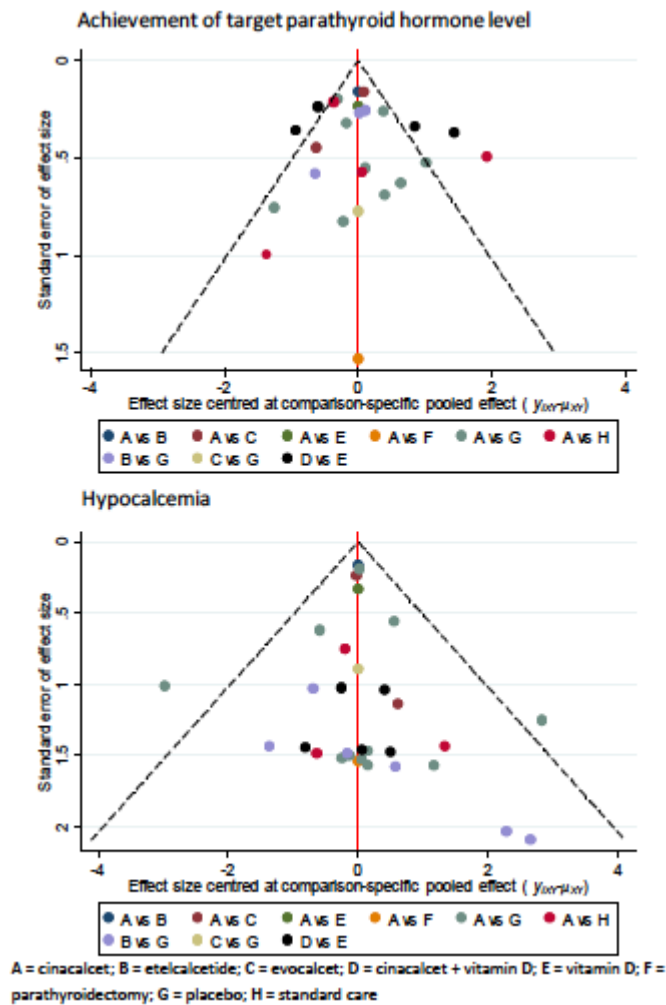


Figura 3: Gráficos de funil ajustados por comparação para nível de PTH e hipocalcemia. Não houve evidência de assimetria. A= cinacalcete; B= etelcalcetide; C= evocalcete; D= cinacalcete + vitamina D; E= vitamina D; F= paratireoidectomia; G= placebo; H= tratamento padrão. Adaptado de Palmer et al. 2020.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

A estimativa do efeito de desfechos dicotômicos entre os grupos foi analisada utilizando a medida de risco relativo (RR) e para variáveis contínuas, foi utilizada a diferença padronizada das médias (*standardized mean difference* – SMD) em uma análise de efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de Cochran, complementado com I^2 . Considerou-se que a amostra era homogênea para um valor de $p \geq 0,05$ no teste Q e valor de $I^2 \leq 25\%$. Gráficos de floresta (*forest plot*) foram usados para representação gráfica de dados. Testes mostrados na área à esquerda mostram uma redução no risco ou menor SMD com a intervenção experimental, enquanto aqueles à direita mostram um aumento em risco ou maior SMD com a intervenção. O efeito geral da análise foi testado com o teste Z. Todas as

estatísticas individuais e globais foram calculadas com um nível de significância $\alpha = 0,05$ e confiança de 95 %. Todas as análises foram realizadas no RevMan versão 5.4 (*Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020*).

Efeitos desejáveis da tecnologia

Desfechos Primários:

Desfecho 1. Mortalidade por todas as causas

Em relação à mortalidade por todas as causas comparando cinacalcete *versus* outras intervenções, foram incluídos 10 ECR, totalizando 2.153 pacientes. Não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com outras intervenções (RR= 0,96; IC95%: 0,62-1,50; valor p = 0,87).

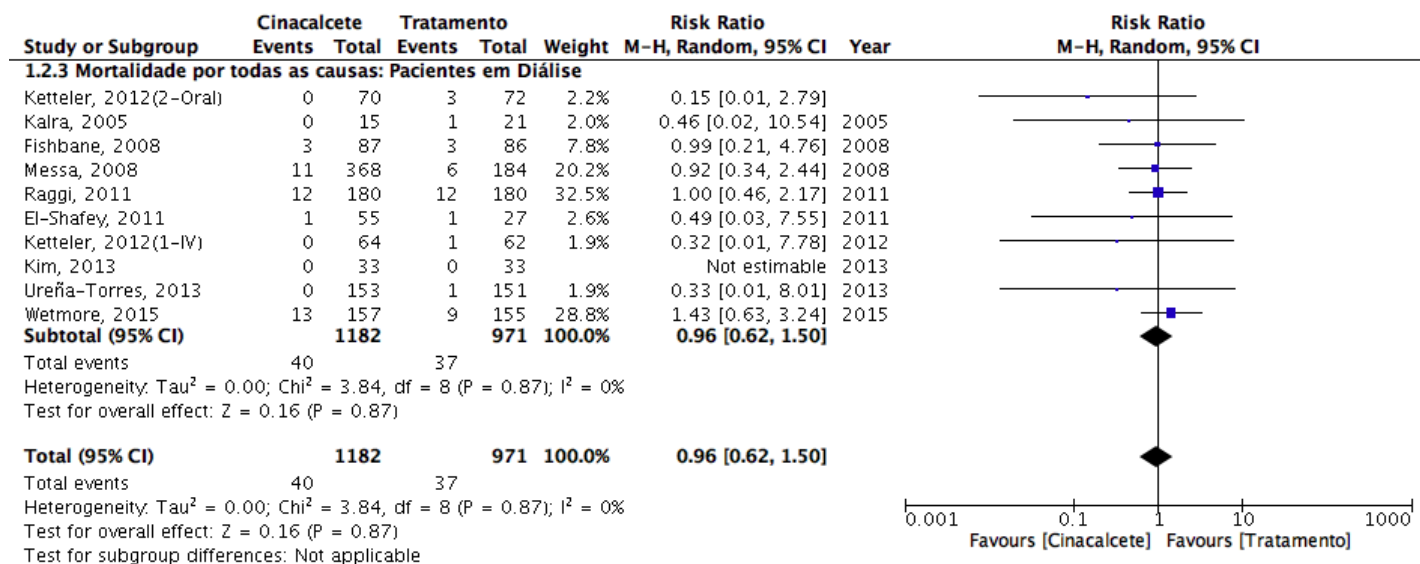


Figura 4 - Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos na prevenção de mortalidade por todas as causas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: RR= 0,96; IC95%: 0,62-1,50; valor p = 0,87. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 2: Mortalidade cardiovascular

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle (RR= 0,25; IC95%: 0,03-2,28; valor p =0,22).

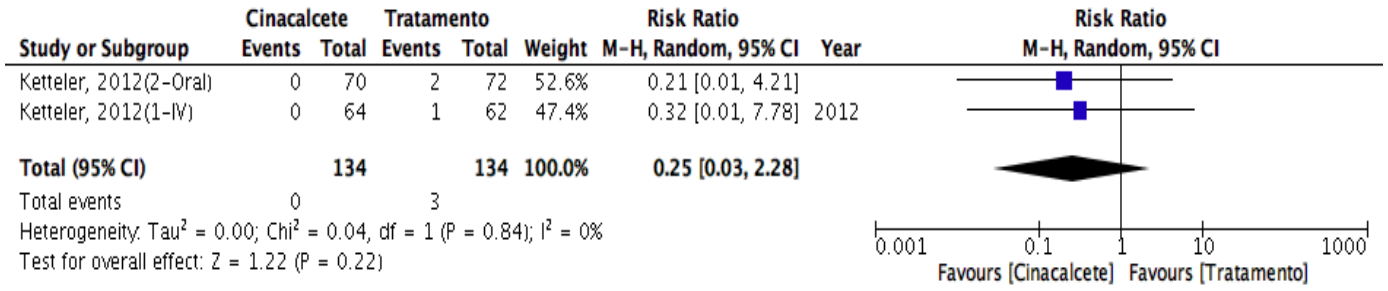


Figura 5 - Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos na prevenção de mortalidade por causas cardiovasculares. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: RR= 0,25; IC95%: 0,03-2,28; valor p=0,22. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 3: Nível sérico de PTH

A análise total revelou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos favorecendo o cinacalcete na diminuição dos níveis de PTH em comparação com outros tratamentos (SMD = -1,78; IC95%: -2,75, -0,82; p < 0,00001).

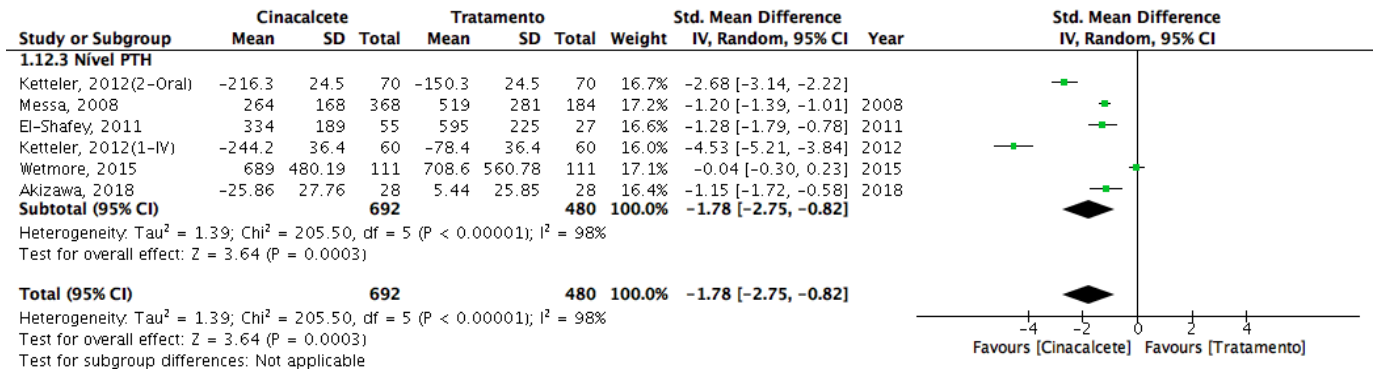


Figura 6 - Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos nos níveis séricos de PTH. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: SMD = -1,78; IC95%: -2,75, -0,82. SMD < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfechos Secundários:

Desfecho 4: Nível sérico de Cálcio

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos favorecendo o cinacalcete na diminuição dos níveis séricos de cálcio quando comparado a outros tratamentos (SMD = -4,90; IC95%: -6,75, -3,04; p < 0,00001).

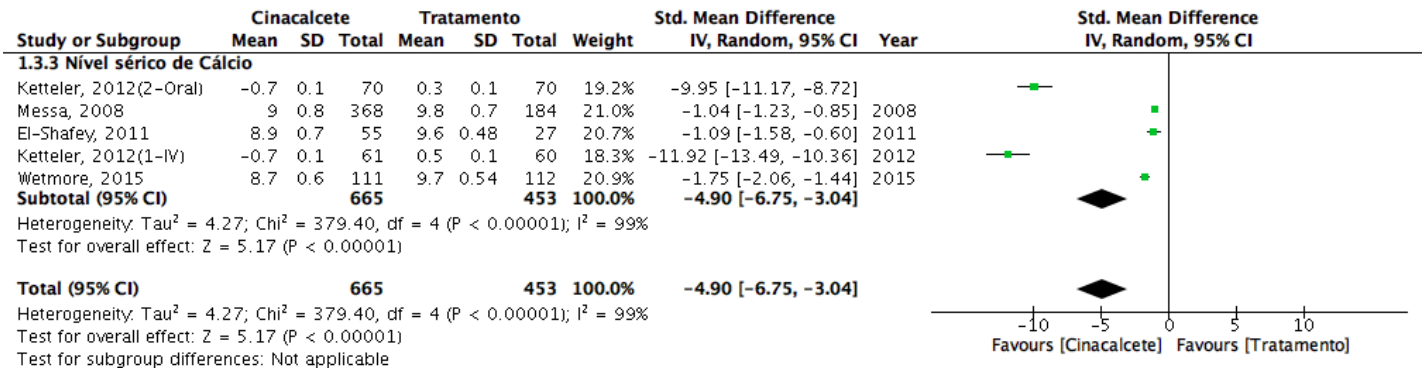


Figura 7 - Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos nos níveis séricos de cálcio. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: SMD = -4,90; IC95%: -6,75, -3,04; valor p < 0,00001. SMD < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 5: Nível sérico de Fósforo

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos favorecendo o cinacalcete na diminuição dos níveis séricos de fósforo quando comparado a outros tratamentos (SMD = -1,19; IC95%: -2,01, -0,37; p < 0,00001).

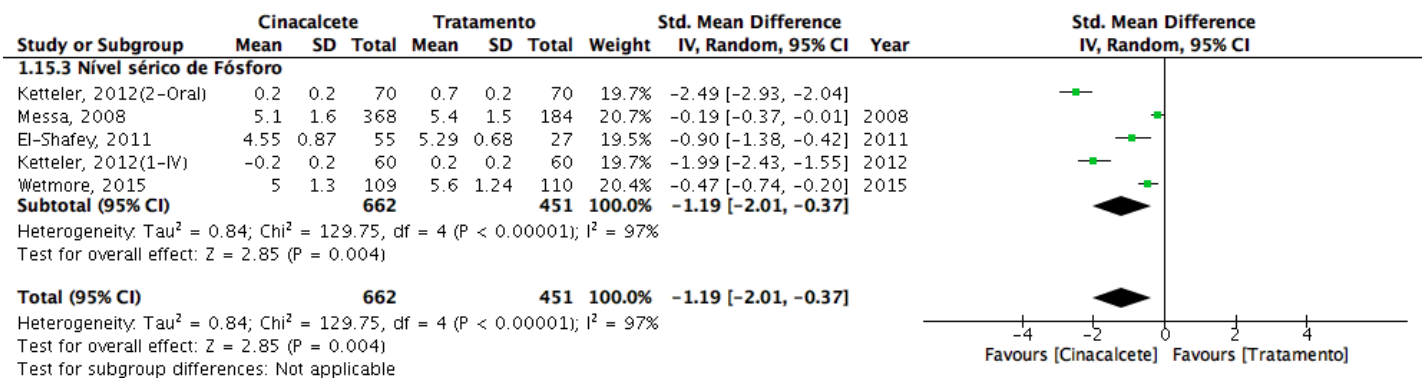


Figura 8- Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos nos níveis séricos de fósforo. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: SMD= -1,19; IC95%: -2,01, -0,37; valor p < 0,00001. SMD < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 6: Eventos cardíacos

Em relação à incidência de eventos cardíacos, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo que recebeu outros tratamentos (RR= 1,62; IC95%: 0,61-1,43; valor p = 0,33).

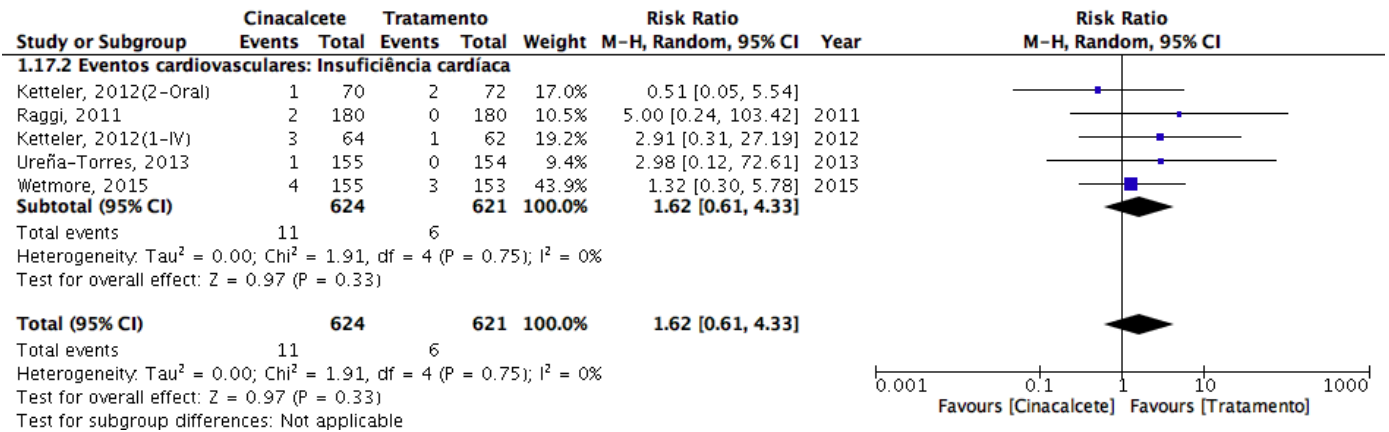


Figura 9 - Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado ao placebo e outros tratamentos na prevenção de incidência de eventos cardiovasculares. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: RR= 1,62; IC95%: 0,61-1,43; valor p = 0,33). Risco Relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 7: Calcificação vascular

A RS de Palmer et al. 2020 não avaliou a ocorrência de calcificação vascular em pacientes DRC com hiperparatireoidismo secundário.

Desfecho 8: Incidência de fraturas

Na análise isolada do risco relativo de cada estudo, apenas El-Shafey, 2011 mostrou uma redução do risco de incidência de fraturas, indicando que o uso do cinacalcete é fator de proteção para a ocorrência do desfecho (RR: 0,20; IC95%:0,04-0,95). No entanto, em relação ao risco relativo global, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle (RR=0,52; IC95%: 0,12-2,27; valor p= 0,39).

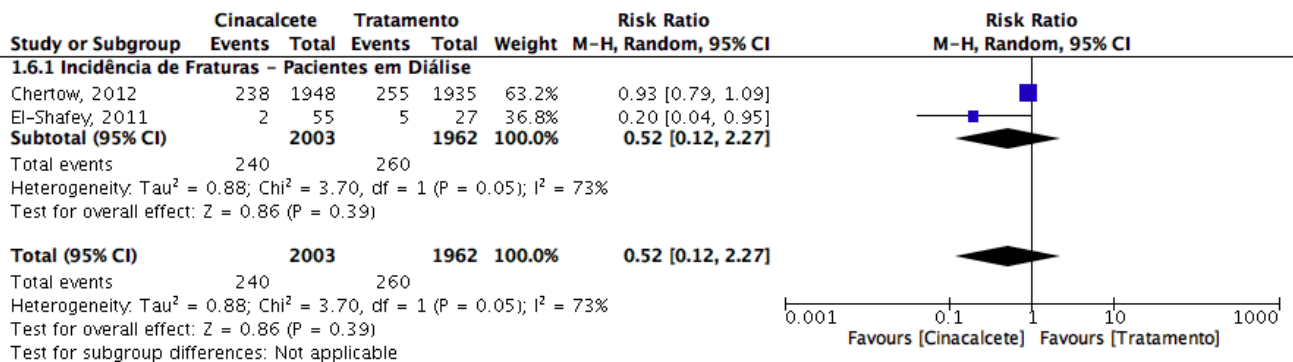


Figura 10 - Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado ao grupo controle na prevenção de incidência de fraturas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: RR=0,52; IC95%: 0,12-2,27; valor p= 0,39). Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 9: Produto Cálcio x Fósforo

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, favorecendo o cinacalcete na diminuição do nível do produto Ca x P quando comparado a outros tratamentos (SMD= -3,00; IC95%: -5,49,-0,50; valor p < 0,00001).

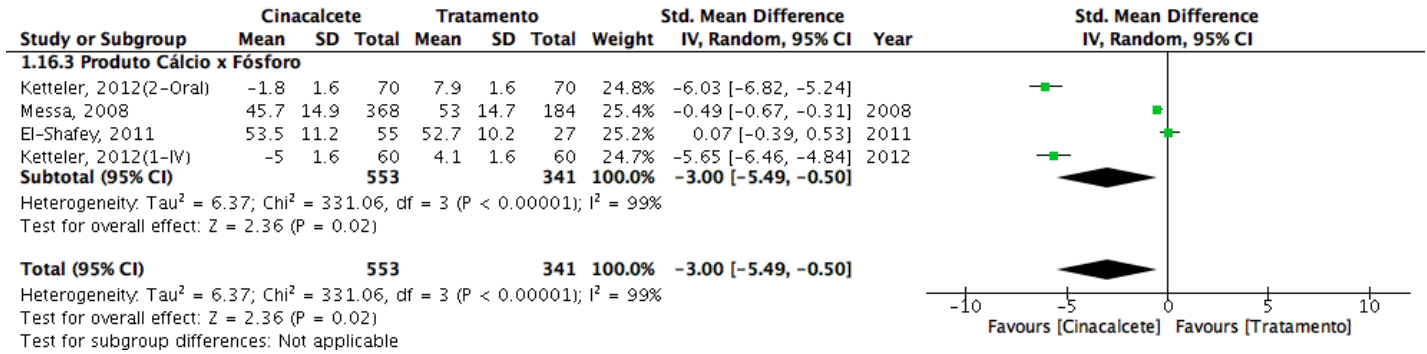


Figura 11 - Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outros tratamentos no controle do produto Ca x P. Houve diferença significativa entre os grupos: SMD= -3,00; IC95%: -5,49,-0,50; valor p < 0,00001. SMD < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 10: Incidência de paratireoidectomia

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, favorecendo o cinacalcete na prevenção de incidência de paratireoidectomia, quando comparado a outros tratamentos (RR= 0,21; IC95%: 0,05-0,83; valor p < 0,03).

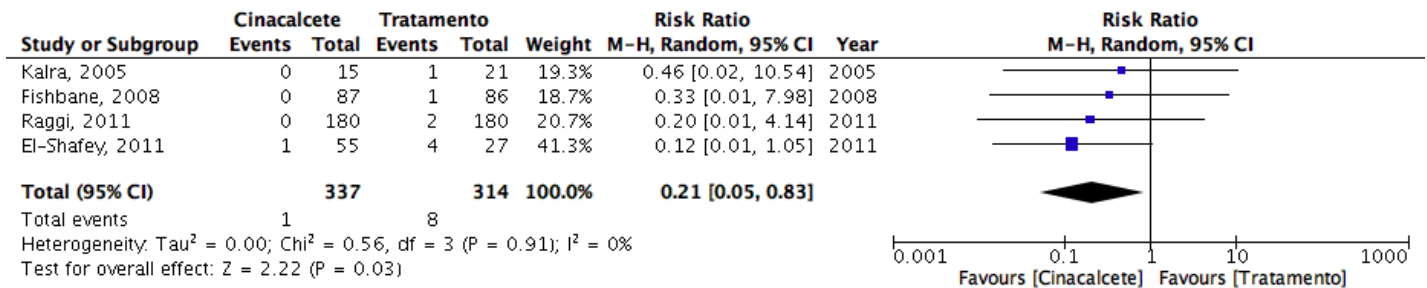


Figura 12 - Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado ao grupo controle na prevenção de paratireoidectomia. Houve diferença significativa entre os grupos: RR= 0,21; IC95%: 0,05-0,83; valor p < 0,03. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Desfecho 11: Eventos gastrointestinais

Incidência de náuseas

Na análise houve um efeito estatisticamente significativo mostrando um risco aumentado de incidência de náuseas no grupo que recebeu o cinacalcete quando comparado a outras intervenções (RR = 2,39; CI: 1,23-4,66; p < 0,01).

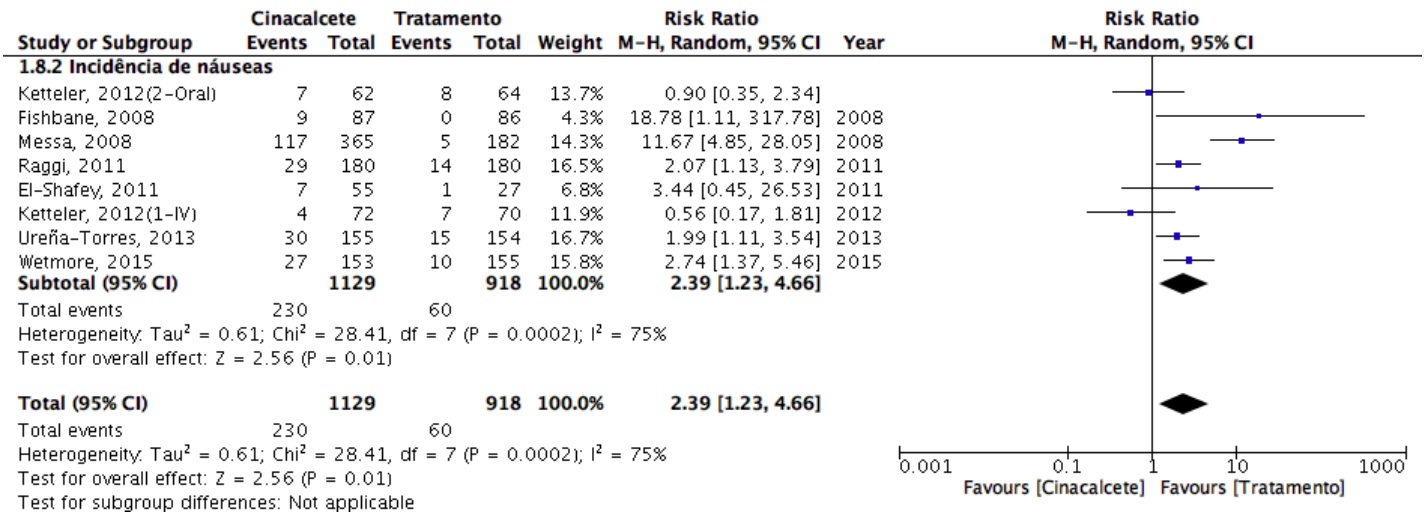


Figura 13: Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado a outras intervenções na incidência de náuseas. Houve diferença significativa entre os grupos: (RR = 2,39; CI: 1,23–4,66; p < 0,01). Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Incidência de vômitos

Embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos (RR=1,65; IC95%: 1,00-2,75; valor p= 0,05), a estimativa do efeito foi em direção a um risco aumentado na incidência de vômitos para o grupo que recebeu cinacalcete.

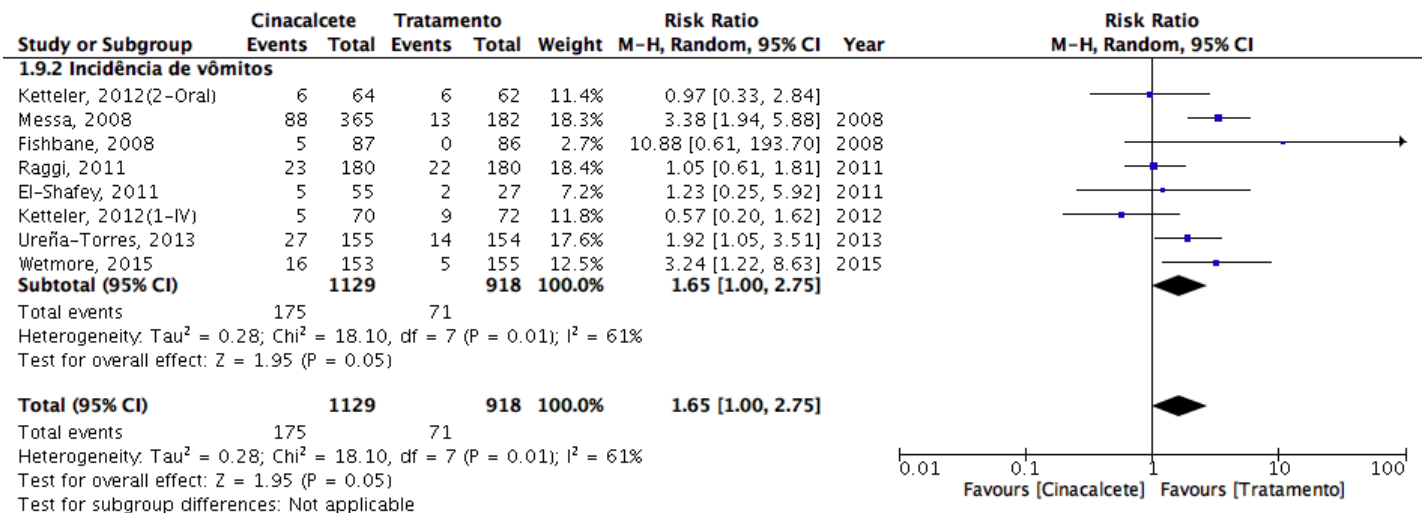


Figura 14: Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado com outras intervenções na incidência de vômitos. Não houve diferença significativa entre os grupos: RR=1,65; IC95%: 1,00-2,75; valor p= 0,05. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Incidência de diarreia

Em relação à incidência de diarreia, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle (31).

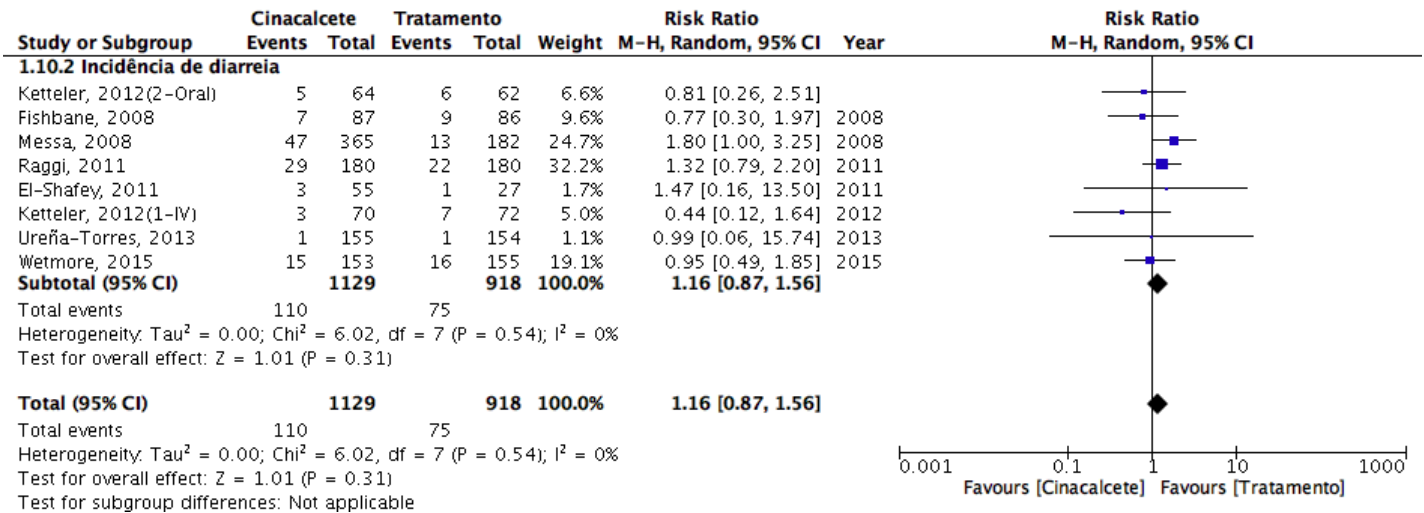


Figura 15: Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado com outras intervenções na ocorrência de diarreia. Não houve diferença significativa entre os grupos: RR=1,16; IC95%: 0,87-1,56; valor p= 0,31. Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Desfecho 12: Incidência de hipocalcemia

Houve um efeito significativo mostrando um risco aumentado de incidência de hipocalcemia no grupo que recebeu o cinacalcete em comparação com o grupo controle/outras intervenções (RR = 8,46; CI: 5,48–13,05; p < 0,00001).

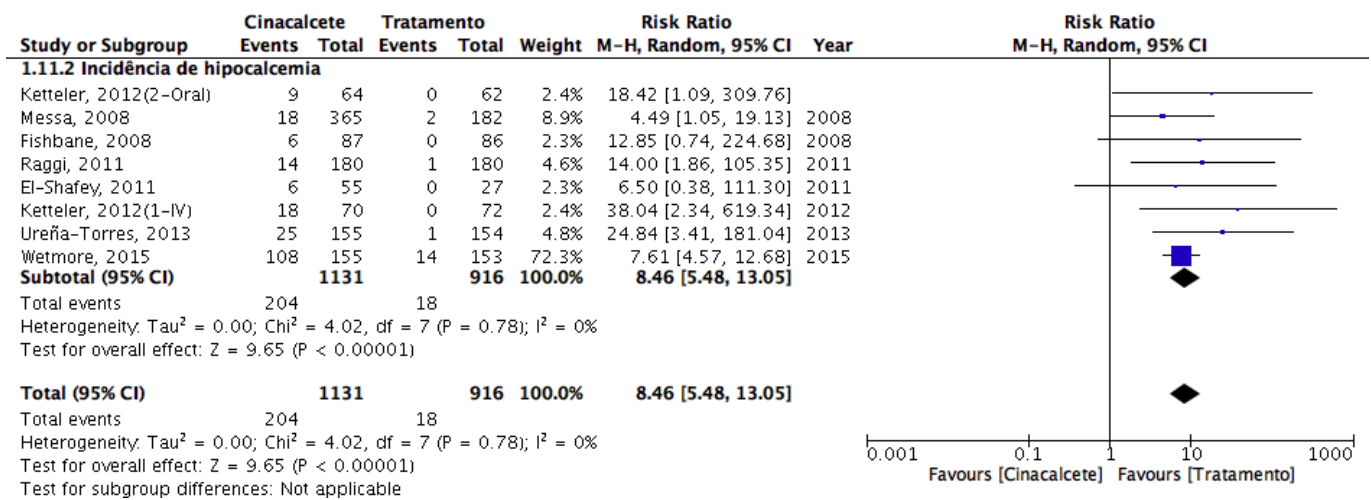










Figura 16: Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do cinacalcete comparado com outras intervenções na ocorrência de hipocalcemia. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: RR = 8,46; CI: 5,48–13,05; p < 0,00001). Risco relativo < 1 favorece o cinacalcete; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA


Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.²⁸ Segundo os critérios do GRADE, foram considerados de moderada qualidade da evidência os desfechos: mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, paratireoidectomia e eventos gastrointestinais. Já os desfechos nível sérico de PTH, de Cálcio, de Fósforo, Produto Cálcio x Fósforo, eventos cardíacos e incidência de fraturas foram considerados de baixa qualidade. Hipocalcemia foi classificado como de alta confiança na evidência, segundo o GRADE.

Quadro 9 - Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.


Nº dos estudos	Certainty assessment						Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cinacalcete	Comparador	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade por todas as causas												
10	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	40/1182 (3.4%)	37/971 (3.8%)	RR 0.96 (0.62 para 1.50)	2 menos por 1.000 (de 14 menos para 19 mais)	 Moderada	CRÍTICO
Mortalidade cardiovascular												
2	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	0/134 (0.0%)	3/134 (2.2%)	RR 0.25 (0.03 para 2.28)	17 menos por 1.000 (de 22 menos para 29 mais)	 Moderada	CRÍTICO
Nível sérico de PTH												
6	ECR	grave ^c	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	692	480	-	SMD 1.78 menor (2.75 menor para 0.82 menor)	 Baixa	IMPORTANTE
Nível sérico de Cálcio												
5	ECR	grave ^c	grave ^e	não grave	não grave	nenhum	665	453	-	SMD 4.9 menor (6.75 menor para 3.04 menor)	 Baixa	IMPORTANTE
Nível sérico de Fósforo												
5	ECR	grave ^c	grave ^f	não grave	não grave	nenhum	662	451	-	SMD 1.19 menor (2.01 menor para 0.37 menor)	 Baixa	IMPORTANTE
Eventos cardíacos												
5	ECR	grave ^c	não grave	não grave	grave ^g	nenhum	11/624 (1.8%)	6/621 (1.0%)	RR 1.62 (0.61 para 1.43)	6 mais por 1.000 (de 4 menos para 4 mais)	 Baixa	IMPORTANTE
Incidência de fraturas												
2	ECR	grave ^c	não grave	não grave	grave ^h	nenhum	240/2003 (12.0%)	260/1962 (13.3%)	RR 0.52 (0.12 para 2.27)	64 menos por 1.000 (de 117 menos para 168 mais)	 Baixa	IMPORTANTE
Produto Cálcio x Fósforo												

4	ECR	grave ^c	grave ^e	não grave	não grave	nenhum	553	341	-	SMD 3 menor (5.49 menor para 0.5 menor)		NÃO IMPORTANTE
---	-----	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	---	---	-------------------


Paratireoidectomia

4	ECR	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	1/337 (0.3%)	8/314 (2.5%)	RR 0.21 (0.05 para 0.83)	20 menos por 1.000 (de 24 menos para 4 menos)		IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	--------------	--------------------------------	--	---	------------


Náuseas

8	ECR	não grave	grave ^e	não grave	não grave	nenhum	230/1129 (20.4%)	60/918 (6.5%)	RR 2.39 (1.23 para 4.66)	91 mais por 1.000 (de 15 mais para 239 mais)		NÃO IMPORTANTE
---	-----	--------------	--------------------	-----------	-----------	--------	---------------------	------------------	--------------------------------	--	---	-------------------


Vômitos

8	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	175/1129 (15.5%)	71/918 (7.7%)	RR 1.65 (1.00 para 2.75)	50 mais por 1.000 (de 0 menos para 135 mais)		NÃO IMPORTANTE
---	-----	--------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------------	------------------	--------------------------------	--	---	-------------------

Diarreia

8	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	110/1129 (9.7%)	75/918 (8.2%)	RR 1.16 (0.87 para 1.56)	13 mais por 1.000 (de 11 menos para 46 mais)		NÃO IMPORTANTE
---	-----	--------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------------	------------------	--------------------------------	--	---	-------------------

Hipocalcemia

8	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	204/1131 (18.0%)	18/916 (2.0%)	RR 8.46 (5.48 para 13.05)	147 mais por 1.000 (de 88 mais para 237 mais)		IMPORTANTE
---	-----	--------------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------	------------------	---------------------------------	--	---	------------

CI: Confidence interval (do inglês, intervalo de confiança); RR: Risk ratio (do inglês, risco relativo); ECR: ensaio clínico randomizado. **a.** Grande variabilidade na estimativa do efeito com IC95% não suficientemente estreito, incluindo a nulidade, sendo impreciso em relação a risco ou benefício; **b.** Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos dicotômicos (300 eventos) e IC95% não suficientemente estreito, no entanto, indicando a favor da intervenção (cinacalcete); **c.** Os estudos apresentaram problemas relacionados à sequência de randomização, cegamento e viés de atrito; **d.** Os IC95% dos estudos não são sobreponíveis e presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2= 98\%$); **e.** Os IC95% dos estudos não são sobreponíveis e presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2= 99\%$); **f.** Os IC95% dos estudos não são sobreponíveis e presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2= 97\%$); **g.** Grande variabilidade na estimativa do efeito com IC95% não suficientemente estreito, no entanto, indicando a favor do tratamento padrão; **h.** Grande variabilidade na estimativa do efeito com IC95% não suficientemente estreito, no entanto, indicando a favor da intervenção (cinacalcete); **i.** Os IC95% dos estudos não são sobreponíveis e presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2= 75\%$).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O cinacalcete, um calcimimético, foi incorporado pelo SUS em 2015, sendo contemplado como terceira linha de tratamento para pacientes com HPTS à DRC, em diálise, com nível de PTH acima de 800 pg/ml.

Entretanto, diretrizes nacionais e internacionais (KDIGO, Canadense e Japonesa) discordam das atuais indicações restritas do uso do cinacalcete. De acordo com essas diretrizes, as três classes de drogas, calcimiméticos, calcitriol e paricalcitol são terapias aceitáveis para pacientes com DRC 5D que requerem terapia para redução do PTH e a escolha do tratamento deve ser individual e guiada pelos níveis de PTH, dose e uso concomitante das drogas, bem como pelos níveis de cálcio e fósforo. Paricalcitol e cinacalcete não são terapias concorrentes e sim complementares,

sendo paricalcitol a primeira opção quando PTH acima de 300 pg/ml na ausência de hipercalcemia e hiperfosfatemia, e quando presentes, cinacalcete seria a primeira opção. Tornam-se complementares quando após três meses de uso de uma delas, o PTH alvo entre 150-30 pg/ml não é atingido, na ausência de contraindicação da droga complementar, ou seja, paricalcitol ou cinacalcete, e com dieta, quelante de fósforo e diálise adequados.

A partir da busca das evidências conduzida, uma revisão sistemática com metanálise em rede, realizada por Palmer et al e publicada em 2020, foi incluída para a síntese de evidências, por ser considerada a de melhor qualidade metodológica e a mais completa por atender à PICO definida. A RS selecionada inclui 36 ECR, totalizando 11.247 pacientes com DRC estágio 5D, os quais compararam cinacalcete vs placebo (17 ECR), cinacalcete vs vitamina D (03 ECR), cinacalcete + vitamina D vs análogo de vitamina D (04 ECR), cinacalcete vs PTX (01 ECR), cinacalcete vs análogo de vitamina D (04 ECR) e sua qualidade metodológica foi classificada como moderada, com base nos 16 domínios do AMSTAR-2, já que não há uma ferramenta específica para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas em rede. Como se trata de metanálise em rede, para a realização deste documento, foram utilizados apenas os estudos que compararam cinacalcete com vitamina D e seus análogos.

Quanto aos resultados, não houve diferença estatisticamente significativa para mortalidade por todas as causas e por causa cardiovascular. No entanto, o uso do cinacalcete foi estatisticamente significativo na prevenção de paratireoidectomia (RR=0,21; IC95%: 0,05-0,83; $p<0,03$), na redução dos níveis de PTH (SMD = -1,78; IC95%: -2,75, -0,82; $p < 0,00001$), de fósforo (SMD=-1,19; IC95%:-2,01, -0,37; $p<0,00001$), de cálcio (SMD= -4,90; IC95%: -6,75, -3,04; $p<0,00001$) e do produto Ca x P (SMD= -3,00; IC95%: -5,49, -0,50; $p<0,00001$) quando comparado aos análogos da vitamina D no tratamento de pacientes com HPTS à DRC em diálise. Em relação à segurança do cinacalcete, foram observadas diferenças significativas na incidência de náuseas e em episódios de hipocalcemia no grupo que recebeu o cinacalcete em comparação ao tratamento padrão.

Segundo os critérios do GRADE, foram considerados de moderada qualidade da evidência os desfechos: mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, paratireoidectomia e eventos gastrointestinais. Já os desfechos nível sérico de PTH, de Cálcio, de Fósforo, Produto Cálcio x Fósforo, eventos cardíacos e incidência de fraturas foram considerados de baixa qualidade. Hipocalcemia foi classificado como de alta confiança na evidência, segundo o GRADE.

11. REFERÊNCIAS

1. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31-8.
2. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2019;12:263-276.

3. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2020 [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>

4. PCDT vigente

5. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, C.K.D.M.D.W.G. KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* 2017; 7(1).

5. Natoli JL, Boer R, Nathanson BH, Miller RM, Chirolu S, Goodman WG, et al. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis. *BMC Nephrol* 2013;17(14):88. DOI: 10.1186/1471-2369-14-88

6. Hernandez FR, Goldenstein P, Custódio MR. Update of Brazilian Guidelines for Treatment and Assessment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders. Treatment of Hyperparathyroidism (SHPT). *Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)* 2021;43(4 Suppl. 1): 645-649 DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S107>

7. Rocha LA, Neves MC, Montenegro FLM. Update of Brazilian Guidelines for Treatment and Assessment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders. Parathyroidectomy in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2011;33(Suppl):669-673. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S112>

8. Berkoben M, Quarles LD. Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. [Internet]. UpToDate; 2019 [acesso em 05/01/2021]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hyperphosphatemia-in-chronic-kidney-disease>

9. Holden RM, Mustafa RA, Alexander RT, Battistella M, Bevilacqua MU, Knoll G, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the Kidney Disease Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* Volume 7: 1–23

10. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2013;17(3):247–288 doi: 10.1111/1744-9987.12058

11. Fernandes E. Are the K/DOQI objectives for bone mineral alterations in stage 3-5 chronic kidney disease patients unreachable or inadequate? *Nefrologia* 2013;33(1):1-6.

12. Oliveira RB, Silva EN, Charpinel DMF, Gueiros JEB, Neves CL, Sampaio EA et al. Situação do hiperparatireoidismo secundário autônomo no Brasil: dados do censo brasileiro de paratireoidectomia. *J Bras Nefro* 2011;33(4):457-462.

13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71

14. Zhang Q, Li M, You L, et al. Effects and safety of calcimimetics in end stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e48070. doi:10.1371/journal.pone.0048070

15. Li D, Shao L, Zhou H, Jiang W, Zhang W, Xu Y. The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013 Feb;43(1):68-77. DOI: 10.1007/s12020-012-9711-2. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22669774.

16. Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GF. 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. PMID: 25490118.

17. Lozano-Ortega G, Waser N, Bensink ME, Goring S, Bennett H, Block GA, Chertow GM, Trotman ML, Cooper K, Levy AR, Belozeroff V. Effects of calcimimetics on long-term outcomes in dialysis patients: literature review and Bayesian meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2018 Jul;7(7):693-707. DOI: 10.2217/cer-2018-0015. Epub 2018 May 15. PMID: 29762046.

18. Greeviroj P, Kitrunghaiboon T, Katavetin P, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, Susantitaphong P. Cinacalcet for Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nephron*. 2018;139(3):197-210. DOI: 10.1159/000487546. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29514156.

19. Zu Y, Lu X, Song J, Yu L, Li H, Wang S. Cinacalcet Treatment Significantly Improves All-Cause and Cardiovascular Survival in Dialysis Patients: Results from a Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(6):1327-1338. DOI: 10.1159/000504139. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31747666.
20. Xu W, Gong L, Lu J, Tang W. Paricalcitol vs. cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2020 Oct;20(4):3237-3243. DOI: 10.3892/etm.2020.9044. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32855693; PMCID: PMC7444362.
21. Palmer SC, Chung EY, McGregor DO, Bachmann F, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 22;10(10):CD005015. DOI: 10.1002/14651858.CD005015.pub4. Epub ahead of print. PMID: 31637698; PMCID: PMC6803293.
22. Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, Tonelli M, Ruospo M, Strippoli GFM. Comparative Effectiveness of Calcimimetic Agents for Secondary Hyperparathyroidism in Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2020 Sep;76(3):321-330. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.02.439. Epub 2020 May 28. PMID: 32475604.
23. Xu J, Yang Y, Ma L, Fu P, Peng H. Cinacalcet plus vitamin D versus vitamin D alone for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing dialysis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol.* 2019 Nov;51(11):2027-2036. DOI: 10.1007/s11255-019-02271-6. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31531805.
24. Sekercioglu N, Busse JW, Sekercioglu MF, Agarwal A, Shaikh S, Lopes LC, Mustafa RA, Guyatt GH, Thabane L. Cinacalcet versus standard treatment for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2016 Jul;38(6):857-74. DOI: 10.3109/0886022X.2016.1172468. Epub 2016 May 2. PMID: 27137817.
25. Sun, Y., Tian, B., Sheng, Z. et al. Efficacy and safety of cinacalcet compared with other treatments for secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease or end-stage renal disease: a meta-analysis. *BMC Nephrol* 21, 316 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1639-9>
26. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 21:j4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
27. Higgins J, Altman D, Gøtzsche P, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BM* 2011;2011(343):d5928.
28. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from: gradepro.org.

ANEXO 2- AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

**Ampliação do uso de cinacalcete no tratamento do hiperparatireoidismo secundário à
doença renal crônica estágio 5D**

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da ampliação de uso do cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica estágio 5D no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). A presente avaliação econômica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (NATS-HCFMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade da tecnologia, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada avaliação econômica para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) do cinacalcete comparado ao paricalcitol, para o tratamento de hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica estágio 5D. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (1). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (2) (Quadro 1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	A avaliação econômica do medicamento cinacalcete foi previamente realizada pela Conitec, após adaptação do modelo elaborado pelo Laboratório Químico Bergamo Ltda (AMGEN Biotecnologia do Brasil Ltda) quando da solicitação de incorporação do medicamento cinacalcete em 2013. 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. Os dados foram extraídos de estudos clínicos e observacionais, e em seguida foi realizada uma revisão sistemática que incluiu apenas estudos clínicos. A Conitec avaliou os seguintes estudos: 4 metanálises (Zhang et al., 2012; Li et al., 2013; Palmer et al., 2013; Ballinger et al., 2014); 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). Em 2015, embora os autores da revisão sistemática tenham ressaltado que os estudos disponíveis sobre cinacalcete investigaram seu uso como terapia de “rotina” ou como “primeira linha” em pacientes com níveis altos de PTH, a droga foi incorporada como segunda ou terceira linha. O objetivo do presente estudo é estimar a relação de custo-efetividade incremental do cinacalcete comparado ao paricalcitol, para o tratamento de HPTS à DRC em pacientes em diálise.
População-alvo	Pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC, em diálise
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Cinacalcete; Paricalcitol
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não aplicada, de acordo com as Diretrizes do MS, que preconizam a não adoção de taxa de desconto com horizontes temporais de até 1 ano.
Medidas de efetividade	Paratireoidectomia evitada
Estimativa de custos	Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde, conforme SIASG; audita SUS e SIGTAP
Moeda	Real
Modelo escolhido	Análise de custo-efetividade por meio de Árvore de Decisão

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

O estudo incluiu indivíduos adultos com HPTS à doença renal crônica em diálise.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 Comparadores

Cinacalcete versus paricalcitol

4.4 Horizonte temporal

1 ano por se tratar de população em diálise, com mortalidade anual elevada (20%).

4.5 Taxa de desconto

Não utilizada por se considerar o horizonte temporal de 1 ano.

4.6 Desfechos de saúde

Paratireoidectomia evitada

4.7 Estimativa de recursos e custos

Para o paricalcitol, utilizando-se a proporção de 1:5 de calcitriol em relação ao paricalcitol, seriam 5 mcg/em dias alternados de paricalcitol (15 mcg por semana divididos em 3 sessões de diálise). Para o cinacalcete foi considerada a dose de 90 mg ao dia (90 cp de 30 mg ao mês). O valor dos medicamentos paricalcitol e cinacalcete considerado para o cálculo dos custos de tratamento foi a média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 18/10/2021. Outros custos diretos como consultas e exames laboratoriais não foram considerados.

O Quadro 2 apresenta o custo médio mensal e anual dos medicamentos paricalcitol e cinacalcete por paciente.

Quadro 2. Custo médio mensal e anual dos medicamentos paricalcitol e cinacalcete por paciente.

Medicamento	Preço Unidade	Dose	Uso Semanal	Custo Mensal (por paciente)	Custo Anual (por paciente)
Paricalcitol 5mg/ml(ampola)	R\$ 16,50	0,04 – 0,1 ucg/kg/dose	3 ampolas	R\$ 198,00	R\$ 2.574,00
Cinacalcete	R\$ 1,08	90 mg/dia	21 comprimidos	R\$ 97,20	R\$ 1.179,36

4.8 Eficácia

As probabilidades de transição entre os estados (hospitalização para realização de paratireoidectomia foram obtidas da literatura (PubMed). A probabilidade de paratireoidectomia foi extraída da RS de Palmer et al, publicada em 2020, e de dados da SBN, sendo 10% no grupo em uso de paricalcitol e de 2,1% no grupo em uso de cinacalcete (RR 0,31).

4.10 Modelo econômico

O modelo analítico adotado foi a árvore de decisão para a condução da avaliação econômica no *software* TreeAge Pro 2009. No modelo foram consideradas duas possibilidades: manutenção em uso do medicamento (diálise) e realização de paratireoidectomia (ptx). O formato da árvore de decisão está apontado abaixo:

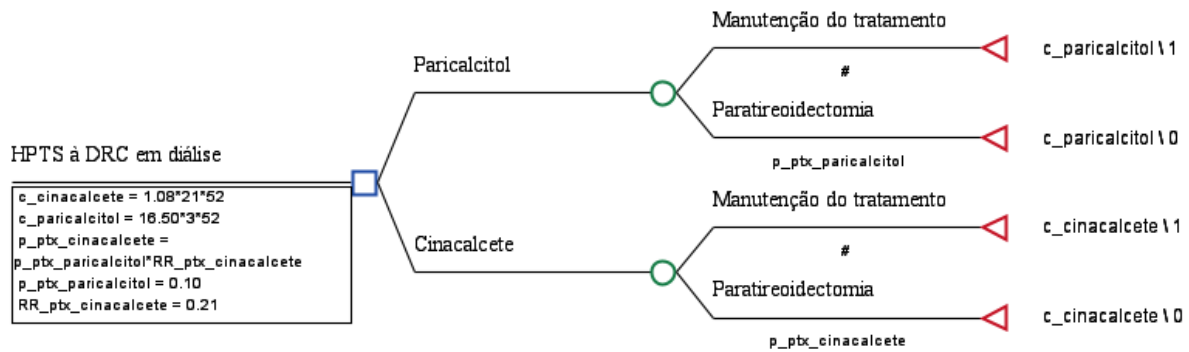


Figura 1. Árvore de decisão para a análise de custo-efetividade.

5. RESULTADOS

A análise mostrou que o uso de cinacalcete resulta em uma economia pontual de R\$ 1.394,64 ao ano e uma efetividade incremental de 0,08, em relação a paratireoidectomia evitada. A RCEI foi de - R\$ 17.653,67 por paratireoidectomia evitada para o cinacalcete, já que se mostrou mais efetivo e mais barato comparado ao paricalcitol. Portanto, cinacalcete foi dominante para evitar paratireoidectomias.

Quadro 3.-Resultados da análise de custo-efetividade.

Tecnologia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$/desfecho)
------------	-------	-------------------	-------------	-------------------------	---------------------

Paricalcitol	R\$ 2.574,00		0,9		
Cinacalcete	R\$ 1.179,36	- R\$ 1.394,64	0,979	0,08	- R\$ 17.653,67 (Dominante)

6. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
3. <https://auditasus.com.br/internacoes-sus/custo/custo-paciente-dia-sus/custo-paciente-dia-sus-por-especialidade-uf>
4. Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *J Bras Nefrol.* 2020;42(2):191-200. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0234
5. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censos anteriores [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
6. Geng X, Shi E, Wang S, Song Y. A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *PLOS ONE.* 2020;15(5):e0233705.
7. Liu Y, Liu L-Y, Jia Y, Wu M-Y, Sun Y-Y, Ma F-Z. Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:999-1009.
6. De Soarez PC, Novaes HMD. Limiars de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad. Saúde Pública* 2017; 33(4):e00040717

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise Impacto Orçamentário **Ampliação do uso de cinacalcete no tratamento do hiperparatireoidismo secundário à** **doença renal crônica estágio 5D**

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da ampliação do uso do cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica (DRC) estágio 5D no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). O presente estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (NATS-HC-FMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da ampliação do uso do cinacalcete para o tratamento do HPTS à DRC em pacientes em diálise, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário da ampliação do uso do cinacalcete, no SUS, para o tratamento do HPTS à DRC em pacientes em diálise.

4. MÉTODOS

4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretriz Metodológica de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (MS)¹.

4.2 Horizonte temporal

5 anos, segundo as Diretrizes do MS.

4.3 Preço proposto para incorporação

Em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), foram identificadas as compras mais recentes do cloridrato de cinacalcete, nas apresentações de comprimidos de 30 mg e 60 mg, pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) no valor de R\$ 1,08 e R\$ 2,17 respectivamente, no período de 18/04/2020 a 18/10/2021. No mesmo período também foi identificada compra realizada pelo DLOG do paricalcitol, no valor de R\$ 16,50 a unidade. Para o calcitriol, foi utilizado o valor de R\$ 1,09 relativo à média ponderada do preço praticado em compras públicas realizadas nos últimos 18 meses, conforme o SIASG, já que não foram identificadas compras realizadas pelo DLOG/MS². O preço unitário e média ponderada dos preços praticados em compras públicas está representado no Quadro 1.

Quadro 1. Custo dos medicamentos cinacalcete, paricalcitol e calcitriol, segundo compras públicas.

Apresentação	Preço unitário	Fonte
Cloridrato de cinacalcete de 30mg em embalagens com 30 comprimidos	R\$ 1,08	DLOG/MS – SIASG/BPS
Cloridrato de cinacalcete de 60mg em embalagens com 30 comprimidos	R2,17	
Paricalcitol - Solução injetável de 5,0 mcg/mL (caixa com 5 ampolas de 1 mL)	R\$ 16,50	DLOG/MS – SIASG/BPS
Calcitriol - 0,25 mcg cápsula (embalagem com 30 cápsulas)	R\$ 1,09	SIASG/BPS

4.4 Custos de tratamento

Para o calcitriol oral, foi considerada a dose de 1 mcg em dias alternados (3 mcg/semana divididos em 3 sessões de diálise) e para o paricalcitol injetável seriam 5 mcg em dias alternados (15 mcg/semana divididos em 3 sessões de diálise), utilizando-se a proporção de 1:5 de calcitriol em relação ao paricalcitol. Para o cinacalcete foi considerada a dose de 90 mg ao dia (90 cp de 30 mg ao mês). Para a estimativa dos custos dos medicamentos, foi utilizado o valor de R\$ 16,50 para a unidade de paricalcitol, levando-se em conta a identificação de uma compra realizada pelo DLOG/MS e para o calcitriol foi utilizada a média ponderada (R\$ 1,09) do preço praticado em compras públicas realizadas nos últimos 18 meses, ambos verificados no BPS. Outros custos diretos como consultas e exames laboratoriais não foram considerados.

O Quadro 2 apresenta o custo médio mensal e anual dos medicamentos cinacalcete, paricalcitol e calcitriol oral por paciente.

Quadro 2. Custo médio mensal e anual dos medicamentos cinacalcete, paricalcitol e calcitriol oral por paciente.

Medicamento	Preço Unidade	Dose	Uso Semanal	Custo Mensal (por paciente)	Custo Anual (por paciente)
Paricalcitol 5mg/ml(ampola)	R\$ 16,50	0,04 – 0,1 ucg/kg/dose	3 ampolas	R\$ 198,00	R\$ 2.376,00
Calcitriol oral 0,25umg	R\$ 1,09	1mcg/dias alternados	12 comprimidos	R\$ 52,35	R\$ 627,84
Cinacalcete	R\$ 1,08	90 mg/dia	21 comprimidos	R\$ 97,20	R\$ 1.166,40

4.5 População

Foram considerados três cenários: o principal de demanda aferida, baseado nos dados do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF); o alternativo de demanda aferida, com base nos dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS)³; e o alternativo epidemiológico, baseado nos dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN)⁴.

Segundo o cenário principal, dados do DAF mostram que em 2020, 15.202 pacientes (10,5% da população em diálise) fizeram uso do cinacalcete e 14.138 do paricalcitol (9,8% da população em diálise). Com a ampliação do uso, estima-se que metade dos pacientes que usam análogos da vitamina D teria indicação de cinacalcete por apresentarem PTH acima de 500 pg/ml na vigência de hiperfosfatemia ou hipercalcemia ou por não atingirem o valor alvo do PTH, entre 150-300 pg/ml com o uso de pelo menos 0,1 ucg/kg/dose de paricalcitol ou de 3 ucg/semana de calcitriol ou ainda por serem transplantados renais com PTH > 120 pg/ml, aumentando de 10,5% para 25,4% dos pacientes em diálise em uso do cinacalcete em 5 anos.

Segundo o cenário alternativo de demanda aferida, dados do SABEIS mostram que em 2020, em torno de 13,5% dos pacientes usavam paricalcitol (19.326 pacientes) e 19,4% usavam cinacalcete (28.094 pacientes). Com a ampliação do uso, estima-se que metade dos pacientes que usa análogos da vitamina D teria indicação de cinacalcete por apresentarem PTH acima de 500 pg/ml na vigência de hiperfosfatemia ou hipercalcemia ou por não atingirem o valor alvo do PTH, entre 150-300 pg/ml com o uso de pelo menos 0,1 ucg/kg/dose de paricalcitol ou de 3 ucg/semana de calcitriol ou ainda por serem transplantados renais com PTH > 120 pg/ml, aumentando de 19,4% para 36,1% dos pacientes em diálise em uso do cinacalcete em 5 anos.

Para o cenário alternativo de abordagem epidemiológica, considerou-se a população prevalente em diálise de 144.779 pacientes, segundo o Censo em Diálise da SBN, 2020, com crescimento anual da população em diálise de 5%. Desses, em torno de 18% dos pacientes apresentam HPTS moderado (PTH acima de 600 pg/ml) (SBN, 2019), o que totaliza 26.060 pacientes com potencial indicação do uso do cinacalcete, desde que o paciente não apresentasse hipocalcemia. Segundo os dados epidemiológicos da SBN, em torno de 13% dos pacientes estavam em uso de cinacalcete, 4,9% dos pacientes usavam paricalcitol, 4,4% usavam calcitriol intravenoso e 20% estavam em uso de calcitriol oral em 2020. No cenário sem incorporação foram mantidas as proporções de uso de cinacalcete em 13% e calcitriol oral em 20%. Devido a descontinuidade do calcitriol endovenoso consideramos a migração destes pacientes para o paricalcitol resultando numa proporção de uso de 9,3%.

Com a ampliação do uso, estima-se que metade dos pacientes que usam análogos da vitamina D teria indicação de cinacalcete por apresentarem PTH acima de 500 pg/ml na vigência de hiperfosfatemia ou hipercalcemia ou por não atingirem o valor alvo do PTH, entre 150-300 pg/ml com o uso de pelo menos 0,1 ucg/kg/dose de paricalcitol 3 vezes por semana ou ainda por serem transplantados renais com PTH > 120 pg/ml. Portanto, no cenário com ampliação de uso do cinacalcete, considerando um incremento gradual em 5 anos, a população em diálise em uso de cinacalcete aumentaria de 13% para 27,7%.

Quadro 3 – Estimativas de população nos três cenários considerados.

Cenário DAF							
Ano	Calcitriol oral		Paricalcitol		Cinacalcete		Fonte
	% pacientes em uso	Total pacientes em uso	% pacientes em uso	Total pacientes em uso	% pacientes em uso	Total pacientes em uso	
2020	20%	28.955	9,8%	14.138	10,5%	15.202	DAF
2021	18%	27.363	8,5%	12.921	13,3%	20.218	Estimado
2022	16%	25.539	7,5%	11.952	16,3%	26.018	Estimado
2023	14%	23.464	6,5%	10.894	19,3%	32.347	Estimado
2024	12%	21.118	5,5%	9.679	22,3%	39.244	Estimado
2025	10%	18.478	4,6%	8.500	25,4%	46.934	Estimado
Cenário SABELS							
Ano	Calcitriol oral		Paricalcitol		Cinacalcete		Fonte
	% pacientes em uso	Total pacientes em uso	% pacientes em uso	Total pacientes em uso	% pacientes em uso	Total pacientes em uso	
2020	20%	28.955	13,5%	19.326	19,4%	28.094	SABELS
2021	18%	27.363	12,0%	12.921	22,9%	34.812	Estimado
2022	16%	25.539	11,0%	17.758	25,9%	36.553	Estimado
2023	14%	23.464	9,9%	16.592	29%	43.409	Estimado
2024	12%	21.118	8,5%	14.958	32,4%	51.034	Estimado
2025	10%	18.478	6,8%	12.565	36,1%	59.869	Estimado
Cenário SBN (epidemiológico)							
Ano	Calcitriol oral		Paricalcitol		Cinacalcete		Fonte
	% pacientes em uso	Total pacientes em uso	% pacientes em uso	Total pacientes em uso	% pacientes em uso	Total pacientes em uso	
2020	20%	28.955	9,3%*	13.464	13%	18.821	SBN
2021	18%	27.363	8,5%	12.922	15,8%	24.019	Estimado
2022	16%	25.539	7,5%	11.952	18,8%	30.009	Estimado
2023	14%	23.464	6,5%	10.894	21,8%	36.537	Estimado
2024	12%	21.118	5,5%	9.679	24,8%	43.643	Estimado
2025	10%	18.478	4,6%	8.500	27,7%	51.184	Estimado

* Percentual e total considerando a migração dos pacientes que utilizavam calcitriol intravenoso.

5. RESULTADOS

5.1 Cenário principal - dados DAF (demanda aferida)

No cenário principal considerando dados do DAF para uma demanda aferida, estimou-se um impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do cinacalcete de - R\$ 1.640.864,62 no primeiro ano, e - R\$ 10.740.743,86 ao final de cinco anos (Tabela 1), ou seja, representando economia de recursos para o SUS.

Tabela 1- Impacto orçamentário em 5 anos para o tratamento do HPTS à DRC na população em diálise com o uso de análogos de vitamina D com a ampliação do uso do cinacalcete (Cenário DAF).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com calcitriol oral* ou paricalcitol**(Cenário base)	Taxa de difusão para o cinacalcete	Impacto orçamentário com cinacalcete*** e calcitriol* ou paricalcitol** (cenário proposto)	Impacto orçamentário incremental com cinacalcete
2021	40.284	R\$ 73.103.631,98	13,3%	R\$ 71.462.767,36	- R\$ 1.640.864,62
2022	37.491	R\$ 76.759.342,56	16,3%	R\$ 74.826.280,51	- R\$ 1.933.062,05
2023	34.358	R\$ 80.597.309,69	19,3%	R\$ 78.345.556,73	- R\$ 2.251.752,96
2024	30.797	R\$ 84.627.151,13	22,3%	R\$ 82.029.671,57	- R\$ 2.597.479,56
2025	26.978	R\$ 88.858.484,64	25,4%	R\$ 86.540.899,97	- R\$ 2.317.584,67
Total em 5 anos		R\$ 403.945.920,00		R\$ 393.205.176,14	- R\$ 10.740.743,86

* Custo anual de tratamento com calcitriol oral, por paciente = R\$ 627,84; ** Custo anual de tratamento com paricalcitol, por paciente = R\$ 2.376,00; *** Custo anual de tratamento com cinacalcete, por paciente = R\$ 1.166,40.

5.2 Cenário alternativo - dados do SABELS (demanda aferida)

No cenário alternativo que considerou os dados de demanda aferida advindos do SABELS, foi verificado um impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do cinacalcete de R\$ 12.754.246,38 no primeiro ano, e R\$ 94.812.141,73 ao final de cinco anos (Tabela 2).

Tabela 2 - Impacto orçamentário em 5 anos para o tratamento do HPTS à DRC na população em diálise com o uso de análogos de vitamina com a ampliação do uso do cinacalcete (Cenário SABELS).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com calcitriol oral* ou paricalcitol**(Cenário base)	Taxa de difusão para o cinacalcete	Impacto orçamentário com cinacalcete*** e calcitriol* ou paricalcitol** (cenário proposto)	Impacto orçamentário incremental com cinacalcete
2021	40.285	R\$ 75.730.503,02	22,9%	R\$ 88.484.749,40	R\$ 12.754.246,38
2022	37.491	R\$ 79.517.576,16	25,9%	R\$ 100.388.210,40	R\$ 20.870.634,24
2023	34.358	R\$ 83.493.454,97	29%	R\$ 104.787.363,14	R\$ 21.293.908,17
2024	30.797	R\$ 87.668.102,81	32,4%	R\$ 108.326.301,22	R\$ 20.658.198,41
2025	26.978	R\$ 92.051.483,04	36,1%	R\$ 111.286.637,57	R\$ 19.235.154,53
Total em 5 anos		R\$ 418.461.120,00		R\$ 513.273.261,73	R\$ 94.812.141,73

* Custo anual de tratamento com calcitriol oral, por paciente = R\$ 627,84; ** Custo anual de tratamento com paricalcitol, por paciente = R\$ 2.376,00; *** Custo anual de tratamento com cinacalcete, por paciente = R\$ 1.166,40.

5.3 Cenário alternativo - dados da SBN (epidemiológico)

A tabela 3 mostra o impacto orçamentário do cenário epidemiológico sem a ampliação do uso e com a ampliação do uso de cinacalcete em 1 a 5 anos, sendo que o impacto incremental será de R\$ 166.368,50 no primeiro ano, e de - R\$ 1.191.339,37 ao final de cinco anos (Tabela 3), ou seja, representando economia de recursos para o SUS.

Tabela 3 - Impacto orçamentário em 5 anos para o tratamento do HPTS à DRC na população em diálise com o uso de análogos de vitamina com a ampliação do uso do cinacalcete (Cenário Epidemiológico).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com calcitriol oral* ou paricalcitol**(Cenário base)	Taxa de difusão para o cinacalcete	Impacto orçamentário com cinacalcete*** e calcitriol* ou paricalcitol** (cenário proposto)	Impacto orçamentário incremental com cinacalcete
2021	40.284	R\$ 75.730.503,02	15,8%	R\$ 75.896.871,52	R\$ 166.368,50
2022	43.297	R\$ 79.517.576,16	18,8%	R\$ 79.480.799,71	- R\$ 36.776,45
2023	40.056	R\$ 83.493.454,97	21,8%	R\$ 83.232.801,89	- R\$ 260.656,08
2024	36.076	R\$ 87.668.102,81	24,8%	R\$ 87.161.277,53	- R\$ 506.825,8
2025	31.043	R\$ 92.051.483,04	27,7%	R\$ 91.498029,98	- R\$ 553.453,06
Total em 5 anos		R\$ 418.461.120,00		R\$ 417.269.780,63	- R\$ 1.191.339,37

* Custo anual de tratamento com calcitriol oral, por paciente = R\$ 627,84; ** Custo anual de tratamento com paricalcitol, por paciente = R\$ 2.376,00; *** Custo anual de tratamento com cinacalcete, por paciente = R\$ 1.166,40.

O impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do cinacalcete no SUS estará entre - R\$ 1.640.864,62 e R\$ 12.754.246,38 no primeiro ano, considerando os cenários principal baseado nos dados do DAF e do SIBEIS e o cenário epidemiológico baseado nos dados da SBN. Já ao final de 5 anos após a ampliação do uso, estimou-se um impacto incremental entre - R\$ 10.740.743,86 e R\$ 94.812.141,73; considerando os mesmos cenários.

6. LIMITAÇÕES

A principal limitação do estudo realizado pelo demandante diz respeito à estimativa da população-alvo, a qual foi estimada baseando-se em dados de registros da SBN. Embora existam dados epidemiológicos sobre a população em diálise, com HPTS à DRC e com níveis de PTH, cálcio e fósforo acima do alvo, são dados estimados, baseados em registros, os quais podem estar subestimados, considerando que aproximadamente 40% dos centros brasileiros de diálise participaram do Censo de 2020, sendo a maioria deles acadêmicos. Essa hipótese é fortalecida quando comparamos os

dados epidemiológicos da SBN com os registros de aquisição do SABELS, os quais são 40% superiores aos dados relatados pela SBN.

Outro ponto a destacar é que a taxa de difusão prevista nos três cenários foi definida por meio de pressupostos relacionados à provável utilização futura do cinacalcete no SUS, sendo ainda muito incerta. Por fim, outra limitação da AIO é o não conhecimento do número de pacientes com contraindicação ao uso do cinacalcete e a não obtenção do número de pacientes em uso de calcitriol pelo DAF ou SABELS, já que a droga também é dispensada para outros CID.

7. REFERÊNCIAS

1. da Saúde. M. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário. Manual para o sistema de saúde do Brasil. 2014 [Internet]. [cited 2020 Feb 26]. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
2. Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 13/07/2021.
3. Ferre, F.; de Oliveira, G. L. A.; de Queiroz, M. J. & Gonçalves, F. (2020), Sala de Situação aberta com dados administrativos para gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de tecnologias providas pelo SUS, in SBCAS 2020.
4. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censos anteriores [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>.

