

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

NATJUS/CE

NOTA TÉCNICA NÚMERO 02/2017

Solicitante: Ilma Juíza de Direito Joriza Magalhães Pinheiro da 9ª Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza

Número do processo: 0179426-68.2016.8.06.0001

TEMA: CINACALCET (MIMPARA®) PARA O TRATAMENTO DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO À DOENÇA RENAL CRÔNICA

Data: 14/03/2017

SUMÁRIO

- ASSUNTO ----- 2
- ENFOQUE ----- 2
- CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS E RELATÓRIO DA CONITEC DE 2015(1) ----- 2
- ESCLARECIMENTOS SOBRE O MEDICAMENTO PRESCRITO, SEUS BENEFÍCIOS, EFICÁCIA E A INDICAÇÃO PARA A DOENÇA QUE ACOMETE A PARTE AUTORA (2) ----- 5
- CUSTO DA MEDICAÇÃO ----- 6
- SOBRE O FORNECIMENTO PELO SUS ----- 7
- QUAIS OS USOS DESTA MEDICAÇÃO SÃO APROVADOS PELA ANVISA? ----- 7

• POSSIBILIDADE DE SUBSTITUIÇÃO POR MEDICAÇÃO COM MECANISMO DE AÇÃO SIMILAR.-----	7
• CONCLUSÕES FINAIS -----	8
• QUESITOS -----	9
• BIBLIOGRAFIA -----	11

NOTA TÉCNICA

- **ASSUNTO**

O uso do cloridrato de cinacalcete (Mimpara) para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica dialítica.

- **ENFOQUE**

Esclarecimentos sobre o medicamento prescrito, benefícios e indicação para a doença que acomete a parte autora, evidência científica de sua eficácia, possibilidade de sua substituição por outro de mesmo efeito e demais informações relevantes.

- **CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS E RELATÓRIO DA CONITEC DE 2015**

Muitos pacientes com doença renal crônica (DRC) dialítica podem evoluir com a ocorrência do hiperparatireoidismo secundário (HPTS), o qual se caracteriza por uma elevação dos níveis de paratormônio (PTH).

O PTH é um hormônio produzido pelas glândulas paratireoides, que se localizam no pescoço. Nos pacientes com HPTS, essas glândulas passam a liberar no sangue uma quantidade de PTH maior do que a adequada, que é da ordem de 150 a 300 pg/ml. No Brasil, em 2014, em torno de 45.000 pacientes apresentavam nível de PTH acima do normal (acima de 300

pg/ml), segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia.

De um modo geral, os sintomas clínicos e complicações mais frequentes do HPTS são dores nos ossos, nos músculos e nas articulações, fraturas espontâneas, deformações esqueléticas e a ruptura de tendões. Este quadro é conhecido como osteodistrofia renal.

Os três principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento do HPTS em pacientes com DRC são a ocorrência comum nesta condição de hiperfosfatemia, da redução dos níveis de vitamina D séricos (1,25-di-hidroxi-vitamina D) e hipocalcemia.

Em decorrência disto, o tratamento medicamentoso atual do HPTS é composto por três classes fundamentais de fármacos: 1) os quelantes de fósforo (que podem conter ou não cálcio associado); 2) o Calcitriol (derivado do metabolismo da vitamina D) ou um de seus análogos e 3) drogas calcimiméticas (grupo de lançamento mais recente e ao qual pertence o cloridrato de cinacalcete).¹

O mecanismo de ação das drogas calcimiméticas (cloridrato de cinacalcete) será abordado na próxima sessão deste parecer.

As metas para o tratamento do HPTS são o controle da hiperfosfatemia e dos níveis de PTH, evitando-se, contudo, a ocorrência de hipercalcemia concomitante. Isto se dá em virtude do fato de que tanto a hiperfosfatemia, quanto a elevação dos níveis séricos de PTH e de cálcio têm efeito deletério potencial no processo de calcificação arterial.¹

Para reduzir os níveis elevados de fósforo, orienta-se inicialmente uma dieta com restrição proteica, ajustes na hemodiálise, e, como terapia medicamentosa inicial, o uso de quelantes de fósforo com ou sem cálcio associado (carbonato de cálcio e sevelamer).

Se os níveis de PTH voltarem a se situar entre 150-300 pg/ml e a hiperfosfatemia e a hipocalcemia forem corrigidas com estas medidas,

nenhuma terapia adicional se fará necessária.

Contudo, caso os níveis de PTH não sejam corrigidos com estas medidas iniciais (ou seja, permaneçam maiores que 300 pg/ml), os pacientes deverão, como segundo passo, ser tratados OU 1) com calcitriol (ou com um dos análogos da vitamina D) OU 2) com o cloridrato de cinacalcete.

A decisão de utilizar 1) calcitriol (ou um dos análogos da vitamina D) OU 2) cloridrato de cinacalcete como o próximo passo a ser dado, deve se basear (a priori) nos níveis de cálcio e fosfato que são medidos após a administração prévia dos ligantes de fosfato. A saber:

- Se os níveis de cálcio e fosfato estiverem ambos no limite superior dos níveis alvo, sugere-se administrar o cinacalcete. Isso ocorre porque o cinacalcete reduz o cálcio e o fosfato, enquanto os derivados da vitamina D (calcitriol) e seus análogos podem aumentar os níveis de cálcio e fósforo.¹

- Se o nível de cálcio estiver próximo ou abaixo do limite inferior do normal e o fosfato estiver bem dentro do intervalo normal, sugere-se a administração de calcitriol (ou um dos análogos da vitamina D), dado que o cinacalcete reduziria ainda mais o cálcio sérico, o que seria deletério.¹

Esta abordagem – baseada nos níveis de cálcio e fósforo séricos – para a escolha da próxima droga (calcitriol ou cinacalcete) teria a vantagem objetiva de evitar a ocorrência de hipercalemia e a vantagem teórica (mas não provada de forma definitiva) de reduzir as complicações cardiovasculares futuras, decorrentes do processo de calcificação arterial induzido pela “terapia padrão” disponibilizada pelo SUS, que prioriza apenas a utilização de quelantes de fosfato em associação com a vitamina D ou um de seus análogos.² A desvantagem evidente desta nova abordagem se constituiria no aumento dos custos terapêuticos.

Esta conduta (baseada nos níveis de cálcio e fósforo séricos) difere das recomendações da CONITEC de 2015 que, após a análise das contribuições recebidas através de consulta pública, manteve em seu relatório final a recomendação de incorporação do cloridrato de cinacalcete

para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise, apenas para aqueles indivíduos com níveis bastante elevados de PTH (acima de 800 pg/ml).³

A proposta do Ministério, entretanto, vai de encontro aos resultados obtidos por um importante estudo multicêntrico recente (de fase 4), publicado no ano de 2015, envolvendo 312 pacientes, que demonstrou que o cinacalcete teria uma probabilidade de ser menos eficaz, justamente no subgrupo de pacientes com níveis de PTH superiores a 800 pg/dl, por estar sendo prescrito já de forma tardia. Para estes pacientes, segundo o estudo, estaria indicada a terapia combinada (terapia padrão + cinacalcete).⁴

O Ministério da Saúde prioriza em suas diretrizes a utilização de calcitriol ou de seus análogos alfacalcidol (oral), como o segundo passo na terapia para a correção do hiperparatireoidismo.⁵ Esta abordagem (a “terapia padrão”), entretanto, pode estar subestimando o risco futuro de complicações cardiovasculares decorrentes do processo de calcificação arterial acelerada.¹

Os estudos avaliados pela própria CONITEC evidenciaram bons resultados do cloridrato de cinacalcete na redução dos níveis de PTH, além de aumentar menos o nível de cálcio sérico quando comparado ao calcitriol.³

Os principais efeitos positivos destacados no relatório da CONITEC referentes à utilização do cloridrato de cinacalcete foram a redução/controle do PTH, redução das dores ósseas e musculares, melhora da mobilidade, melhora da qualidade vida de um modo geral e do avanço da doença e redução de necessidade de realização da cirurgia da paratireoide.³

Como efeitos negativos, foram citados a hipocalcemia (baixo nível de cálcio no sangue), convulsões e distúrbios gastrointestinais tais como azia, enjôo, diarreia e vômitos; havendo, porém, melhora destes sintomas após mudança de horário do uso do medicamento.³

A persistência de níveis elevados de PTH, apesar da implementação de todas as medidas terapêuticas já descritas, indicaria como medida final a realização de paratireoidectomia cirúrgica, procedimento que, em tese,

poderia ser evitado em alguns dos casos pela terapia com o cloridrato de cinacalcete.¹

4) ESCLARECIMENTOS SOBRE O MEDICAMENTO PRESCRITO, SEUS BENEFÍCIOS, EFICÁCIA E A INDICAÇÃO PARA A DOENÇA QUE ACOMETE A PARTE AUTORA (2)

O cloridrato de cinacalcete (Mimpara) é um agente calcimimético, atua aumentando a sensibilidade do receptor sensível ao cálcio na glândula paratireoide, diminuindo concomitantemente os níveis do paratormônio (PTH), do cálcio e do fósforo séricos, evitando assim a doença óssea progressiva e eventos adversos associados com distúrbios do metabolismo mineral.⁶

A adição do cinacalcete à “terapia padrão” aumentou o percentual de pacientes que atingiram as metas de controle dos níveis de PTH, cálcio e fósforo séricos. Isto foi evidenciado em um amplo estudo envolvendo 1136 pacientes dialíticos com níveis de PTH superiores a 300 pg/mL.⁷

Uma metanálise de cinco estudos envolvendo 4893 participantes constatou que a utilização do cloridrato de cinacalcete foi capaz de prevenir também a realização de paratireoidectomia.⁸

Evidências científicas teóricas sugerem que a utilização do cinacalcete em certos casos, em detrimento do “tratamento padrão” (composto por quelantes do fósforo associados ao calcitriol ou análogos da vitamina D), poderia estar relacionada com a redução da calcificação arterial e da mortalidade em geral.

Apesar disso, uma meta-análise que incluiu nove trials e 6052 participantes não evidenciou uma redução na mortalidade por todas as causas e nem na mortalidade cardiovascular nos pacientes que fizeram uso do cinacalcete ao invés do placebo em pacientes que já recebiam a “terapia padrão”.⁸

Em um importante estudo, entretanto, o cinacalcete reduziu o risco

futuro de eventos cardiovasculares e a mortalidade geral no subgrupo de pacientes de maior risco cardiovascular e com mais de 65 anos de idade (n = 1005 pacientes). Este benefício, entretanto, não foi constatado no subgrupo de pacientes com menos de 65 anos de idade (n = 2878 pacientes).⁹

- **CUSTO DA MEDICAÇÃO**

Caixa de Mimpara 30 mg com 30 comprimidos, considerando a alíquota do ICMS de 17%.

Preço de fábrica: R\$ 665,83

Preço máximo ao consumidor: R\$ 867,50

Vale ressaltar que o cinacalcete é iniciado na dose de 30 mg/dia, com elevações consecutivas para 60, 90 e 180 mg/dia a cada 2 a 4 semanas até que as metas dos níveis séricos de PTH, cálcio e fósforo tenham sido alcançadas. Ou seja, os custos especificados se referem apenas ao preço do tratamento inicial com a medicação.

- **SOBRE O FORNECIMENTO PELO SUS**

Princípio ativo: Cinacalcete

Fabricante: Mantecorp

Apresentação: comprimidos de 30, 60 e 90 mg

Este medicamento possui registro na ANVISA? Sim

Este medicamento já foi adotado pelo SUS? Sim, pela portaria SCTIE/MS número 48 de 29 de setembro de 2015

Este medicamento já é fornecido pelo SUS? Ainda não. Apesar disso, os membros da CONITEC, presentes na 36ª reunião ordinária, realizada nos dias 10 e 11 de junho de 2015 decidiram, por unanimidade, aprovar o uso do cloridrato de cinacalcete para pacientes com níveis de PTH > 800 pg/mL. O medicamento foi então incorporado ao SUS pela portaria SCTIE/MS número 48 de 29 de setembro de 2015. Contudo, o Ministério da Saúde decidiu que a inclusão efetiva deste medicamento no SUS se dará somente após a publicação da versão final do seu Protocolo Clínico e

Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Distúrbio Mineral Ósseo, o que ainda não ocorreu. Este PCDT foi encaminhado à Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) para publicação desde dezembro de 2016, o que ainda não ocorreu.

- **QUAIS OS USOS DESTA MEDICAÇÃO SÃO APROVADOS PELA ANVISA?**

Esta medicação é aprovada para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em paciente sob terapia dialítica e na redução da hipercalcemia em pacientes com carcinoma da paratireoide ou hiperparatireoidismo primário.

- **TRATAMENTOS ATUAIS DISPONIBILIZADOS PELO SUS**

Atualmente, o arsenal terapêutico disponibilizado pelo SUS, através da secretaria de saúde estadual, para o tratamento do distúrbio do metabolismo ósseo e mineral na doença renal crônica é composto por uma “terapia padrão”. Esta “terapia padrão” inclui o acompanhamento nutricional (orienta-se uma dieta pobre em fosfato), o uso de quelantes de fósforo (cloridrato de sevelamer, carbonato de cálcio, acetato de cálcio) e de calcitriol ou análogos da vitamina D (alfacalcidrol).³

Além disso, o SUS também disponibiliza o paratireoidectomia cirúrgica em casos de refratariedade à “terapia padrão”.

- **POSSIBILIDADE DE SUBSTITUIÇÃO POR MEDICAÇÃO COM MECANISMO DE AÇÃO SIMILAR.**

Não há, no Brasil, drogas disponíveis com mecanismos de ação similares ao cloridrato de cinacalcete.

- **CONCLUSÕES FINAIS**

- O SUS disponibiliza uma “terapia padrão” baseada em

modificações dietéticas, modificações na hemodiálise, uso de quelantes de fósforo, de calcitriol ou de análogos da vitamina D.

- O SUS disponibiliza a paratireoidectomia cirúrgica em casos refratários à “terapia padrão”. Este recurso terapêutico, entretanto, vem sendo indicado pela literatura médica atual apenas em casos refratários à associação da “terapia padrão” com o cloridrato de cinacalcete.
- A CONITEC recomendou desde 2015 o uso de cloridrato de cinacalcete para pacientes em terapia dialítica, refratários à “terapia padrão”, com níveis de PTH acima de 800 pg/dL.
- Apesar desta recomendação, o cloridrato de cinacalcete ainda não é fornecido pelo SUS em virtude da decisão administrativa do Ministério da Saúde de só fornecer este medicamento após a publicação do seu PCDT de Distúrbio Mineral Ósseo, o qual encontra-se em atraso.
- Alguns grupos de pacientes se beneficiariam de forma mais evidente com o uso do cloridrato de cinacalcete, seja pela prevenção de hipercalemia mais imediata, correção de HTPS secundário refratário à “terapia padrão” ou pela redução potencial do risco de calcificação arterial e complicações cardiovasculares futuras. A saber:
 - Paciente já em uso de quelante de fósforo com PTH > 300 mg/dl e níveis de cálcio sérico superiores a 8,4 mg/dL.
 - Paciente já em uso de quelante de fósforo com PTH > 800 mg/dl desde que não tenha hipocalcemia.

- Paciente com mais de 65 anos de idade, já em uso de quelante de fósforo, com PTH > 300 mg/dL e sem hipocalcemia.

- Paciente com PTH > 300 mg/dL, sem hipocalcemia associada, e com história clínica de doença arterial obstrutiva periférica ou evento cardiovascular prévio (infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

- Assim sendo, creio que algumas informações adicionais seriam necessárias antes de uma decisão final. A solicitação destas informações está disposta na sessão de número 11, nominada QUESITOS.
- **QUESITOS (perguntas que possibilitariam uma resposta mais precisa para a tomada de decisão).**
 - Qual a idade do paciente?
 - Ele tem histórico de epilepsia?
 - O paciente está em uso do tratamento para o hiperparatireoidismo secundário fornecido pelo SUS? Qual a dosagem dos medicamentos? Ficou caracterizada a condição de hiperparatireoidismo refratário à reposição de vitamina D e uso de quelantes de fósforo?
 - O paciente tem condições clínicas para a realização do tratamento cirúrgico (paratireoidectomia)?
 - Quais as manifestações clínicas da doença que a paciente já apresentou? Há presença de calcificações vasculares ou extravasculares?
 - O paciente é portador de doença arterial obstrutiva periférica, já teve acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio?

- Se possível, anexar relatório médico ou petição inicial.

- **BIBLIOGRAFIA**

- 1 L DARRYL QUARDES, M., MICHAEL BERKOBEN, MD. Management of secondary hyperparathyroidism and mineral metabolism abnormalities in dialysis patients. **UptoDate**, Acesso em: 2017.
- 2 GUIDELINES, N. K. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease.
- 3 SAÚDE, M. D. **Cinacalcete e Paracalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal (HTPS), em diálise e refratário à terapia convencional. Relatório de Recomendação.** 2015.
- 4 WETMORE, J. B. et al. A Randomized Trial of Cinacalcet versus Vitamin D Analogs as Monotherapy in Secondary Hyperparathyroidism (PARADIGM). **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 10, n. 6, p. 1031-40, Jun 05 2015. ISSN 1555-905X (Electronic)
1555-9041 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25904755>>.
- 5 SAÚDE, M. D. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Ostedistrofia Renal.** PORTARIA SAS/MS NÚMERO 69, D. D. F. D. 2009.
- 6 LEXICOMP. **Cinacalcet: Drug Information: Mechanismo of Action.**
- 7 MOE, S. M. et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. **Kidney Int**, v. 67, n. 2, p. 760-71, Feb 2005. ISSN 0085-2538 (Print)
0085-2538 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15673327>>.
- 8 PALMER, S. C. et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. **PLoS Med**, v. 10, n. 4, p. e1001436, 2013. ISSN 1549-1676 (Electronic)
1549-1277 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23637579>>.

- ⁹ PARFREY, P. S. et al. The Effects of Cinacalcet in Older and Younger Patients on Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 10, n. 5, p. 791-9, May 07 2015. ISSN 1555-905X (Electronic)
1555-9041 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25710802>>.