

Data: 16/07/2014

NT 139/2014

Solicitante: Dr^a Elisandra Alice dos Santos Camilo

Juíza de Direito

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Numeração: 0297.14.001227-1

TEMA: CINACALCET (MIMPARA®) NO TRATAMENTO DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO À DOENÇA RENAL CRÔNICA

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO.....	2
1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	4
2. CONCLUSÕES.....	4
2.1. PERGUNTA ESTRUTURADA.....	6
2.2. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	6
2.3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA.....	6
2.3.1. MECANISMO DE AÇÃO.....	7
2.3.2. POSOLOGIA.....	7
2.3.3. PREÇO.....	7
3. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA.....	7
4. CONCLUSÕES.....	10
5. REFERÊNCIAS.....	11

INFORMAÇÕES ENCAMINHADAS:

1. RESUMO EXECUTIVO

Boa tarde,

Gostaria de saber a urgência e necessidade do medicamento cloridato de cinalcalcete para o quadro de insuficiência renal crônica estágio final (CID 18.0) e osteodistrofia renal (CID 250).

Segue em anexo os documentos médicos juntados pelo autor na petição inicial.
att.

Elisandra Alice dos Santos Camilo

Juíza de Direito

Considerações iniciais

O relatório descreve que há “grande aumento nos níveis séricos de PTH do paciente”, porém o valor relatado é de 532 pg/ml. É verdade que os valores de referência para uma pessoa normal são de 15 a 65 pg/ml, no entanto para o renal crônico ficam em torno de 150 a 300 pg/ml - veja figura abaixo retirada do KDOQI

https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/images/table15l.jpg

Obs: Não há um consenso bem estabelecido sobre os valores ideais, bem como há uma dificuldade de se estabelecer uma metodologia padrão de medida do PTH. Quando se fala de PTH aumentado na nefrologia se fala em PTH com valores acima 1500 pg/ml (às vezes nem é possível leitura).

Assim, o paciente tem um PTH “levemente aumentado” e um fósforo alto (P=7,8) que pode ser abordado com quelantes (sevelamer / carbonato de cálcio).

O Cálcio do paciente está baixo (Ca=8,2), ou seja, é possível que ele não esteja fazendo uso adequado do quelante de cálcio.

É provável, com boa adesão do paciente a dieta e uso de quelantes, o fósforo tende a abaixar.

Table 15. Target Range of Intact Plasma PTH by Stage of CKD

CKD Stage	GFR Range (mL/min/1.73 m²)	Target "intact" PTH (pg/mL [pmol/L])
3	30-59	35-70 [3.85-7.7 pmol/L] (OPINION)
4	15-29	70-110 [7.7-12.1 pmol/L] (OPINION)
5	<15 or dialysis	150-300 [16.5-33.0 pmol/L] (EVIDENCE)

1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é acompanhada de comorbidades muitas vezes mais graves que a própria perda da função renal. Dentre elas, destacam-se aquelas relacionadas aos distúrbios do metabolismo mineral, que levam à doença óssea e cardiovascular, essa última responsável pela alta taxa de mortalidade observada nos pacientes com DRC.

O hiperparatireoidismo secundário, que se manifesta através da elevação dos níveis de PTH, é uma manifestação comum e de difícil tratamento entre os pacientes portadores de insuficiência renal crônica dialítica. O tratamento fornecido pelo SUS através de protocolo do Ministério da Saúde tem como base o uso de quelantes de fósforo, a reposição de cálcio e de vitamina D e a paratireoidectomia.

2. CONCLUSÕES

Não há trabalhos na literatura que comprovem a superioridade do uso do Cinacalcet quando comparado ao tratamento padrão fornecido pelo SUS. Os estudos já publicados também não demonstraram nenhum efeito da medicação na redução de fraturas, hospitalização, mortalidade e na melhoria da qualidade de vida.

Atualmente, o arsenal terapêutico disponibilizado pelo SUS, na Secretaria Estadual de Saúde, para o tratamento do distúrbio do metabolismo ósseo e mineral na doença renal crônica é composto por **cloridrato de sevelamer, carbonato de cálcio, acetato de cálcio, alfacalcidrol e calcitriol**. Além disso, todo serviço de diálise conta com atendimento **de nutricionista possibilitando tratamento individualizado e contínuo para aderência do paciente a dieta pobre em fósforo (para evitar a hiperfosfatemia)**.

Os quelantes de fósforo a base de cálcio (carbonato de cálcio e acetato de cálcio) são medicamentos fornecidos pelo SUS e que podem ser utilizados no tratamento da paciente. Outro recurso terapêutico para hipercalcemia é o uso do Sevelamer.

Para aqueles pacientes que não respondem aos esquemas terapêuticos definidos pelo protocolo do Ministério da Saúde, ou seja, desenvolvem hiperparatireoidismo refratário, está indicado o tratamento cirúrgico (paratireoidectomia).

ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1. PERGUNTA ESTRUTURADA

Intervenção: CINACALCET

População: Portador de insuficiência renal crônica em tratamento dialítico e hiperparatireoidismo secundário

Comparação: Dieta orientada por médico ou nutricionista, quelante de fósforo, reposição de vitamina D e seus análogos, cirurgia da paratireoide.

Desfecho: Eficácia e segurança.

2.2. CONTEXTUALIZAÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é acompanhada de comorbidades muitas vezes mais graves que a própria perda da função renal. Dentre elas, destacam-se aquelas relacionadas aos distúrbios do metabolismo mineral, que levam à doença óssea e cardiovascular, essa última responsável pela alta taxa de mortalidade observada nos pacientes com DRC.

O distúrbio do metabolismo ósseo e mineral na doença renal crônica (DMO-DRC) refere-se a uma síndrome que engloba as alterações clínicas, bioquímicas (relativas ao cálcio, fósforo, PTH, vitamina D) e ósseas (relativas à remodelação, mineralização e volume ósseo), além das calcificações extra-ósseas presentes na DRC.

O hiperparatireoidismo secundário, que se manifesta como elevação dos níveis de PTH, é uma complicação comum e de difícil tratamento entre os pacientes portadores de insuficiência renal crônica dialítica. O tratamento padrão tem como base o uso de quelantes de fósforo, a reposição de cálcio e de vitamina D e a paratireoidectomia.

2.3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Nome comercial: MIMPARA®(1)

Princípio Ativo: CINECALCETE

Fabricante: Mantecorp

Apresentação: Comprimidos de 30, 60 e 90 mg

Este medicamento é fornecido pelo SUS: Não

2.3.1. MECANISMO DE AÇÃO

A bula do medicamento descreve que o Cinacalcet é um agente calcimimético que baixa diretamente os níveis de PTH pois aumenta a sensibilidade do receptor ao cálcio extracelular. O receptor sensível ao cálcio da superfície celular da glândula paratireoide é o mais importante regulador da secreção de PTH. A redução do PTH está associada a uma diminuição concomitante dos níveis séricos de cálcio.

2.3.2. POSOLOGIA

A dose inicial recomendada para adultos é de 30 mg uma vez por dia. A dose do medicamento deve ser ajustada a cada 2 a 4 semanas até a dose máxima de 180 mg uma vez por dia.

2.3.3. PREÇO

Produto	Apresentação	Preço (2)
Mimpara	30 Mg Com Rev Ct Fr Plas Opc X 30	R\$ 760,21
Mimpara	60 Mg Com Rev Ct Fr Plas Opc X 30	R\$ 1486,74
Mimpara	90 Mg Com Rev Ct Fr Plas Opc X 30	R\$ 2129,12

Considerando a posologia recomendada, o custo médio mensal e anual do tratamento é estimado em R\$760,21 e R\$ 9.122,52 respectivamente.

3. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA

De acordo com “PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - HIPERFOSFATEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA”(6) definido por meio de PORTARIA SAS/MS Nº 225 DE 10 DE MAIO DE 2010 a prescrição de quelantes de fósforo a base de cálcio deve atender as seguintes condições:

- Paciente ser portador de IRC dialítica com níveis de fósforo acima de 5,5mg/dl e que não apresentem cálcio sérico acima do normal.
- O paciente deverá estar em uso de dieta pobre em fósforo.

De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica 2011/2012 (4), os medicamentos quelantes de fósforo que contêm cálcio, como o carbonato de cálcio, são considerados como o tratamento de primeira escolha para a hiperfosfatemia.

Eles quelam o fósforo na luz intestinal, diminuindo sua absorção no tubo digestivo. O principal problema associado aos medicamentos à base de cálcio é o fato de eles frequentemente resultarem em episódios transitórios de hipercalcemia, exigindo que se reduza a dose de análogos da vitamina D (calcitriol – nome comercial calcijex®) e que se ajuste à concentração de cálcio na solução de diálise.

Outro recurso terapêutico possível para o tratamento do hiperparatireoidismo em portadores de doença renal crônica seria o uso do Sevelamer. Este medicamento é um quelante de fósforo sem cálcio que também é fornecido pelo SUS. De acordo com Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica 2011/2012(4) e “PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - HIPERFOSFATEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA”(6) a prescrição do Sevelamer deve atender as seguintes condições:

- IRC em programa regular de diálise há, pelo menos, 3 meses;
- Idade maior que 18 anos;
- Fósforo sérico persistentemente igual ou superior a 5,5mg/dl, com cálcio sérico aumentado (após corrigido para albumina sérica) ou PTH abaixo de 150 pg/mL, em pelo menos três determinações a intervalos mensais;
- Uso prévio de quelantes à base de cálcio e apresentação, durante o seu uso, de níveis séricos de cálcio acima do normal (para os valores de referência do laboratório) ou PTH abaixo de 150pg/mL, em pelo menos 3 determinações mensais ou contraindicação para o uso destes quelantes;
- Uso de líquido de diálise contendo menor conteúdo de cálcio, isto é, 2,5 mEq/L;
- Estar em acompanhamento com nutricionista, aderente à dieta pobre em fósforo;

As Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica 2011/2012(4) considera que a terapêutica com Cinacalcet ainda não conseguiu demonstrar melhores resultados em relação à essa terapia tida como convencional e fornecida pelo SUS. Dessa forma, sugere que ensaios clínicos randomizados bem como estudos de segurança e

eficácia sejam necessários para determinar a incorporação deste medicamento ao arsenal terapêutico do DMO-DRC.

Em maio de 2012, foi publicada Nota Técnica elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde contrária à incorporação do Cinacalcet aos medicamentos disponibilizados pelo SUS. Tal decisão teve o aval da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC-SUS) e se baseou na falta de estudos comprovando a segurança em longo prazo e eficácia na redução de mortalidade cardiovascular, osteodistrofia renal e fratura. (6)

Outro grupo que avaliou a incorporação do Cinacalcet foi a CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, Agência reguladora do Canadá). Em novembro de 2008, a CADTH recomendou a não incorporação do medicamento. Tal decisão foi baseada nas evidências insuficientes que comprovassem a segurança em longo prazo e eficácia na redução de dor óssea e fraturas, diminuição da hospitalização e mortalidade e melhora da qualidade de vida. O estudo de custo-efetividade realizado por este grupo mostrou aumento de custo de US\$4.000,00 a US\$23.500,00 por paciente/ano, sem benefício comprovado na qualidade de vida. Os estudos analisados por este grupo apresentaram limitações metodológicas como número insuficiente de pacientes, perdas elevadas de seguimento, tempo de seguimento curto, análises secundárias pouco conclusivas ou insuficientes. (5)

Finalmente, as Diretrizes definidas pela Sociedade Internacional de Nefrologia em 2009, *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*(3), estabelecem que pacientes que não respondem aos esquemas terapêuticos baseados nos medicamentos já dispensados pelo SUS, ou seja, desenvolvem hiperparatireoidismo refratário, devem ser tratados cirurgicamente através da paratireoidectomia. Este grupo também descreve a necessidade de se realizar estudos comparativos, com acompanhamento em longo prazo entre o tratamento convencional já fornecido pelo SUS e o Cincalcet para que se possa definir o papel do Cinacalcet no tratamento da DMO-DRC.

4. CONCLUSÕES

Não há trabalhos na literatura que comprovem a superioridade do uso do Cinacalcet quando comparado ao tratamento padrão fornecido pelo SUS. Os estudos já publicados também não demonstraram nenhum efeito da medicação na redução de fraturas, hospitalização, mortalidade e na melhoria da qualidade de vida.

Atualmente, o arsenal terapêutico disponibilizado pelo SUS, na Secretaria Estadual de Saúde, para o tratamento do distúrbio do metabolismo ósseo e mineral na doença renal crônica é composto por **cloridrato de sevelamer, carbonato de cálcio, acetato de cálcio, alfacalcidrol e calcitriol**. Além disso, todo serviço de diálise conta com atendimento **de nutricionista possibilitando tratamento individualizado e contínuo para aderência do paciente a dieta pobre em fósforo (para evitar a hiperfosfatemia)**.

Os quelantes de fósforo a base de cálcio (carbonato de cálcio e acetato de cálcio) são medicamentos fornecidos pelo SUS e que podem ser utilizados no tratamento da paciente. Outro recurso terapêutico para hipercalcemia é o uso do Sevelamer.

Para aqueles pacientes que não respondem aos esquemas terapêuticos definidos pelo protocolo do Ministério da Saúde, ou seja, desenvolvem hiperparatireoidismo refratário, está indicado o tratamento cirúrgico (paratireoidectomia).

5. REFERÊNCIAS

1. Bula do Cinacalcet. Disponível em www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8646192013&pIdAnexo=1824475
2. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Secretaria Executiva 2014. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/50652d004414f77aa679eeb19414950f/LISTA_CONFORMIDADE_2014-05-20.pdf?MOD=AJPERES
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney International [Internet]. 2009;76(August). Available from: http://www.kdigo.org/pdf/KDIGO_CKD-MBD_GL_KI_Suppl_113.pdf
4. DIRETRIZES BRASILEIRAS DE PRÁTICA CLÍNICA PARA O DISTÚRBO MINERAL E ÓSSEO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA. Jornal Brasileiro de Nefrologia [Internet]. 2012; Available from: http://www.sbn.org.br/pdf/diretrizes_disturbios.pdf
5. The Canadian Expert Drug Advisory Committee, Cinacalcet. 2008; Available from: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/sen_sipar.pdf
6. PORTARIA SAS/MS Nº 225 DE 10 DE MAIO DE 2010, PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - HIPERFOSFATEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_hiperfosfatemia_na_irc.pdf