

Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)
Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Autores: Natalia Tassara- Edgardo Schapachnik

Fecha de realización: 22 de Septiembre de 2016

A. ENCABEZADO:

1. **NOMBRE DE TECNOLOGÍA REQUERIDA:** CINACALCET
2. **CLASIFICACIÓN ATC:** A12AX
3. **N° DISPOSICIÓN ANMAT:** 0143/2013
4. **HOSPITAL SOLICITANTE:** Hospital General de Agudos Carlos Durand
5. **DEPARTAMENTO/ SERVICIO/ DIVISIÓN:** Nefrología
6. **PROFESIONAL SOLICITANTE Y DATO DE CONTACTO:** *Dr. Luis A. Sintado*
7. **FUNDAMENTO DE LA SOLICITUD:** Para tratamiento de paciente con enfermedad renal crónica
8. **INDICACIÓN O CONDICIÓN CLÍNICA SEGÚN CIE-10:** *E21*
9. **CLASIFICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA (diagnóstica, terapéutica):** Terapéutica

B. INFORME:

1. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

El cinacalcet es efectivo para reducir las complicaciones asociadas al hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis en comparación con el tratamiento estándar?

2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA:

Se realizó una búsqueda en Pubmed, Cochrane, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INAHTA, IECS, CADTH) y Agencias Nacionales e Internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos (ANMAT). Se realizó además una búsqueda del precio de la tecnología en el Manual Farmacéutico Kairos y se consultó a la Red Argentina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (REDARETS)

Como estrategia de búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave : cinacalcet, calcimemetics, hyperparathyroidism.

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés y español a los que se pudiera tener acceso a texto completo.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo, aquellos que no fueran pertinentes de acuerdo al título y al resumen y los que no aplicaban para el objetivo del presente análisis.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y meta-análisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

La tabla 1 muestra los resultados de la estrategia de la búsqueda.

Tabla 1. Resultados de búsqueda bibliográfica

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión	Selección por título/Abstract y acceso a full text
INAHTA	cinacalcet	1	1	1
COCHRANE DATA BASE	Cinacalcet/calcimimetics	1	1	1
PUBMED	"Cinacalcet Hydrochloride" [Mesh] AND Hyperparathyroidism, Secondary"[Mesh]	402	12	4 (1 ya encontrado en Cochrane, 1 ya encontrado en INAHTA)
IECS	<u>Cinacalcet-hiperparatiroidismo-calcimiméticos</u>	0	0	0
CADTH	<u>cinacalcet</u>	0	0	0
REDARETS	Consulta electrónica	2	2	2

3. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

a. Características

Cinacalcet es un fármaco que actúa como un calcimimético, por la activación alostérica del receptor sensible al calcio.

Este receptor, que se encuentra sobre la superficie de la célula principal de la glándula paratiroidea, es el regulador más importante de la secreción de PTH. Cinacalcet reduce directamente los niveles de PTH al aumentar la sensibilidad del receptor sensible al calcio extracelular. La reducción en PTH está vinculada a una disminución concomitante de los niveles de calcio sérico.

b. Indicaciones

Se utiliza para tratar el hiperparatiroidismo secundario a Insuficiencia Renal Crónica (IRC)

en pacientes en diálisis. Cinacalcet también está indicado para el tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides y en el hiperparatiroidismo primario cuando la hiperparatiroidectomía está contraindicada. Fue aprobado por la FDA en Marzo de 2004 y por ANMAT por disposición 0142 en el año 2013.

La dosis inicial recomendada para adultos es de 30 mg una vez por día. Mimpara debe ser titulado cada 2 a 4 semanas hasta una dosis máxima de 180 mg una vez por día para alcanzar un nivel de hormona meta paratiroidea (PTH) objetivo en pacientes con diálisis de entre 150-300 pg/mL (15,9-31,8 pmol/L) en la valoración de la PTH (iPTH) intacta.

c. Contraindicaciones o riesgos asociados¹

Cinacalcet está contraindicado en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Cinacalcet disminuye el umbral para convulsiones en relación al descenso del calcio en sangre aumentando el riesgo de convulsiones en relación a pacientes tratados con placebo.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca por riesgo de empeoramiento de los síntomas o de desarrollar hipotensión arterial.

Cinacalcet puede producir hipocalcemia, por lo cual se deben tomar medidas tendientes a evitar este efecto.

Cinacalcet no está indicado para pacientes con IRC que no se encuentran con diálisis. Los estudios de investigación han mostrado que los pacientes con IRC que no se encuentran con diálisis tratados con cinacalcet tienen un mayor riesgo de hipocalcemia (niveles de calcio en suero < 8,4 mg/dL [2,1 mmol/L])

d. Lugar o ámbito de aplicación

El tratamiento es ambulatorio y debe estar indicado por especialistas en nefrología pertenecientes a centros de diálisis o servicios de nefrología.

e. Tecnologías previa o alternativa a la que apoya o sustituye

Para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal existen alternativas farmacológicas como el calcitriol (considerado tratamiento farmacológico estándar), el paracalcitol y la conducta quirúrgica o hiperparatiroidectomía.

4. INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y/O IMPORTANCIA SANITARIA DE LA CONDICIÓN CLÍNICA A LA QUE SE APLICA LA TECNOLOGÍA

El hiperparatiroidismo secundario comienza a evidenciarse tempranamente en el curso de la enfermedad renal crónica, y su prevalencia aumenta a medida que disminuye la función renal (especialmente con valores de filtrado glomerular <60 ml / min).

El hiperparatiroidismo secundario se produce en respuesta a una serie de anomalías que inician y mantienen la secreción de aumento de la hormona paratiroidea (PTH). Las principales anormalidades que contribuyen a la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario son:

- retención de fosfato
- disminución de la concentración de calcio libre ionizado
- Disminución de la concentración de 1,25-hidroxivitamina D
- Aumento de la concentración del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23)
- Reducción de expresión de los receptores de la vitamina D (VDR), de receptores sensibles al calcio (CaSRs) y de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos².

El aumento de PTH provoca resorción ósea excesiva y mala mineralización del hueso, que lleva a osteodistrofia renal. Entre las consecuencias del hiperparatiroidismo secundario se incluyen la Osteítis fibrosa quística y osteomalasia y la calcificación de tejidos blandos con aumento consecuente de eventos cardiovasculares. Estas complicaciones se asocian a una disminución de la calidad de vida y a un aumento de la mortalidad.

El estudio de **Carga de Enfermedad**³ publicado por el Ministerio de Salud de la Nación en 2010 tomó las cifras de prevalencia de IRC publicadas por el INCUCAI en el 2005 que se resumen en la figura 1.

Figura 1

Insuficiencia renal crónica (INCUCAI), pacientes agrupados por sexo, República Argentina, 2005

	NO INSCRIPTO EN LE	% NOLE	INSCRIPTO EN LE	% LE	% TOTAL	TOTAL
Masculino	11.048	81,7%	2.468	18,3%	55,3%	13.516
Femenino	8.958	82,0%	1.972	18,0%	44,7%	10.930
	20.006	81,8%	4.440	18,2%	100,0%	24.446

No inscripto en LE = Cantidad de pacientes en tratamiento de diálisis no inscriptos en lista de espera.
 % NoLE = Porcentaje de pacientes en diálisis no inscriptos en lista de espera respecto del total de pacientes en diálisis de la fila.
 Inscripto en LE = Cantidad de pacientes en tratamiento de diálisis e inscriptos en lista de espera.
 % LE = Porcentaje de pacientes en diálisis e inscriptos en lista de espera respecto del total de pacientes en diálisis de la fila.
 % Total = Porcentaje del total de pacientes en diálisis de la fila respecto del total de pacientes en diálisis del reporte.
 Prevalencia = Tasa de prevalencia en diálisis (sólo disponible para los agrupamientos por región INCUCAI o provincia).
 Se calcula mediante el cociente entre la cantidad total de pacientes en diálisis de la fila y la población correspondiente a la fila por millón de habitantes. La población utilizada para este reporte es la del año 2001. Fuente INDEC (Análisis Demográfico Serie 31 "Proyecciones provinciales de población por sexo y grupos de edad 2001-2015").
 Total = Total de pacientes en diálisis de la fila.

Un estudio realizado por **Walter G. Douthat y colaboradores**, estimó una elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis en Argentina⁴.

El estudio consistió en una encuesta de la que participaron 1210 pacientes de 25 centros de diálisis de 10 provincias de Argentina (lo cual representaba el 4,7 % de la población prevalente en diálisis del país en 2010). La población estudiada tenía una edad media de $55,3 \pm 17,6$ años, 60,8 % eran varones, el 3,3 % en diálisis peritoneal y el 29,1 % eran diabéticos. El 51,6 % de los pacientes tenían niveles adecuados de calcio (8,4- 9,5 mg/dl), el 51,6 % de fósforo (3,5-5,5 mg/dl) y el 21,1 % de PTHi (150 a 300 pg/ml). El 24,4 % tenían PTHi < 150 pg/ml y el 54,5 % > 300 pg/ml, con un 28,3 % con valores de PTHi > 600 pg/ml y un 13,3 % > 1000 pg/ml.

5. DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA

El **Centro Coordinador de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Reino Unido** (National Coordinating Centre for Health Technology Assessment) realizó un informe⁵ en 2007 publicado dentro de la red INAHTA, sobre la efectividad del cinacalcet para el tratamiento de pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica que incluyó una evaluación económica de costo efectividad utilizando como comparador el tratamiento estándar con quelantes del fósforo y vitamina D.

La revisión sistemática incluyó 7 ECCA que comparaban cinacalcet más el tratamiento estándar vs. placebo más el tratamiento estándar. Un total 846 personas fueron aleatorizados para recibir cinacalcet.

Cinacalcet fue más eficaz en alcanzar los niveles objetivo hormona paratiroidea (PTH) en sangre (40% vs 5% en el grupo placebo, $p < 0,001$). Dentro de los pacientes que cumplieron los objetivos de PTH, el 90% también experimentó una reducción en los niveles de producto calcio-fósforo, frente al 1% en el grupo placebo. Los pacientes tratados con cinacalcet tuvieron menos eventos cardiovasculares que los tratados con placebo (15.0 vs. 19.7 cada 100 pacientes/año, $RR = 0.61$, $p = 0.005$). Sin embargo, no se observaron diferencias cuando se consideraron todas las causas de hospitalización o la mortalidad.

También se observó un menor número de fracturas (3.2 vs. 6.9 eventos cada 100 pacientes/año; $RR = 0.46$, $p = 0.04$) y paratiroidectomías (0.3 vs. 4.1 eventos cada 100 pacientes/; $RR = 0.07$, $p = 0.00$) en la rama de cinacalcet. Sin embargo, el período de seguimiento de los estudios fue corto y no queda claro si estos resultados pueden extrapolarse a largo plazo. Por otro lado, las conclusiones sobre los resultados clínicos se basaron en un N pequeño de pacientes.

Respecto a los eventos adversos, fueron más comunes en aquellos tratados con cinacalcet que en la rama placebo (15 vs. 8%), en particular náuseas y vómitos. No hubo diferencias

estadísticamente significativas entre ambas ramas cuando se consideraron eventos adversos serios.

El modelo económico de los autores estima que, el tratamiento con cinacalcet más tratamiento estándar confiere un beneficio de 0.34 QALYs o AVAC (años de vida ajustados por calidad) pero a un costo incremental de 21.167 GBP (libras esterlinas británicas) en comparación con el tratamiento estándar, por paciente.

La relación costo-efectividad incremental (ICER) fue de 61.890 GBP/QALY. En el análisis de sensibilidad, incluso con ajustes extremos en las variables consideradas en el análisis, el ICER no logró un valor por debajo del umbral de disposición a pagar situado en 30.000 GBP/QALY. La alteración de los supuestos en el modelo, mediante el cambio de las fuentes de datos ingresados, produjeron un rango de ICER de 39.000 GBP a 92.000 GBP /QALY.

Ballinger A y col⁶, realizaron en 2014 la actualización de una **revisión sistemática de la Colaboración Cochrane** de 2006, que había llegado a la conclusión que los calcimiméticos mostraban ser efectivos en reducir los valores de la hormona paratiroidea (PTH) en personas con enfermedad renal crónica (ERC), pero éstos resultados no podían extrapolarse a beneficios clínicos ni eran suficientes para establecer los potenciales daños asociados, con la información disponible hasta ese momento.

Por lo tanto, los principales objetivos de la actualización realizada en 2014 por Ballinger y col., buscaron evaluar beneficios clínicos y seguridad del uso de calcimiméticos en IRC. Los resultados principales incluyeron: mortalidad por todas las causas, mortalidad por eventos cardiovasculares, paratiroidectomías, fracturas y eventos adversos.

Los autores incluyeron 18 estudios que totalizaron 7446 pacientes que compararon cinacalcet en adición a la terapia estándar contra ningún tratamiento o contra placebo más la terapia estándar. 17 estudios pudieron meta-analizarse arribando a las siguientes conclusiones:

En comparación con el placebo o ningún tratamiento, cinacalcet tuvo poco o ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas (14 estudios, 6893 participantes) con RR 0,97; IC95% 0.89 a 1,05; $I^2 = 0\%$) en adultos con la categoría de TFG G5 (Tasa de Filtrado Glomerular Grado $5 < 15$ mL/min/1.73 m²) tratado con diálisis mientras que los resultados fueron imprecisos cuando se consideró mortalidad por todas las causas en adultos con categorías de TFG G3 a G4 (de 15 a 60 mL/min/1.73 m²) con RR 0,29, IC del 95% 0,06-1,48; $I^2 = 0\%$.

Cinacalcet tuvo efectos imprecisos sobre la mortalidad cardiovascular tanto cuando se trató de pacientes con TFG G5 en diálisis (7 estudios, 4542 participantes): RR 0,67; IC del 95%: 0,16 a 2,87; $I^2 = 37\%$) y como en aquellos en la categoría TFG G3 aG4 (2 estudios, 458 participantes): RR 0,29, IC del 95% 0,06 a 1,48; $I^2 = 0\%$).

De acuerdo a esta revisión sistemática, cinacalcet reduce el riesgo de paratiroidectomía (5 estudios, 4893 participantes) reportando un RR 0.49 , IC 95 % 0,40 a la 0,59; $I^2 = 0\%$.

El riesgo de fracturas fue reportado en dos estudios. Los resultados fueron imprecisos cuando se consideró el riesgo de una o más fracturas (2 estudios , 3965 participantes) con RR 0,52 IC 95% 0,12 a 2,27 a favor de cinacalcet pero se evidenció una heterogeneidad significativa en las estimaciones de efecto de ambos estudios ($I^2= 73 \%$) por lo cual las conclusiones son relativas.

Zhang Q y col⁷. realizaron un meta-análisis para determinar el efecto y la seguridad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario (HPTS) en pacientes dializados. Incluyeron 15 ECCA, realizados entre los años 2000 y 2011 que abarcaron un total de 3387 pacientes en diálisis.

De acuerdo a los autores, los agentes calcimiméticos mejoran eficazmente los niveles de PTHi (-294,36 pg / ml; IC del 95%, -322,76--265,95, $P < 0,001$) en los pacientes con HPTS. Asimismo, hubo una la reducción significativa del nivel de calcio (-0.81 mg / dl; 95 IC%, -0,89 a -0,72; $p < 0,001$) y de fósforo (-0,29 mg / dl; IC 95% -0.41, -0.17 a, $P < 0,001$) en el suero.

El porcentaje de pacientes en los que hubo una disminución del 30% en los niveles de PTHi fue mayor en el grupo cinacalcet que en el grupo control (OR= 10,75, IC 95%: 6,65 a 17,37, $P < 0,001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas y en el total los eventos adversos entre los calcimiméticos y los grupos de control (OR = 0,86, IC del 95%: 0,46 a 1,60; $p = 0,630$, OR = 1,30, 95% CI: 0.78-2.18, $P = 0,320$, respectivamente). Al estratificar por tipo de efecto adverso, en la rama de cinacalcet, hubo un aumento significativo de los episodios de hipocalcemia (OR = 2,46 IC del 95%: 1.58-3.82, $p < 0,001$), náuseas (OR = 2,45, IC del 95%: 1,29 a 4,66; $p = 0,006$), vómitos (OR = 2,78, IC 95%: 2,14 a 3,62; $p < 0,001$), diarrea (OR = 1,51, IC del 95%: 1.4 a 2.20, $P = 0,030$) e infección del tracto respiratorio superior (OR = 1,79; IC del 95%: 1,20 a 2,66; $p = 0,004$) en el grupo calcimiméticos.

Los autores concluyen que le tratamiento calcimimético mejoró de manera efectiva los parámetros bioquímicos de los pacientes con HPTS que reciben diálisis. Sin embargo la traducción en beneficios clínicos no fue establecida en este trabajo.

Un metaanálisis realizado **por John Cunningham y col⁸**. evaluó los efectos del cinacalcet sobre el riesgo de paratiroidectomía, fracturas, hospitalizaciones y mortalidad. Incluyeron 4 ECCA de diseño similar que involucraron un total 1184 sujetos (697 cinacalcet, 487 de control) con IRC e HPTS no controlado (PTHi ≥ 300 pg / ml). Adicionalmente, el trabajo evaluó la calidad de vida medida a través del formulario SF-3 y el Instrumento de Calidad de Vida en enfermedades renales (KDQOL-CF).

De acuerdo a éste estudio, cinacalcet disminuye el riesgo de paratiroidectomía (RR 0,07; IC 95% : 0,01-0,55), fractura (RR 0,46; IC del 95%: 0,22 a 0,95), y hospitalización por eventos cardiovasculares (RR 0,61; IC del 95%: 0,43-0,86) en comparación con placebo.

Los pacientes tratados con cinacalcet mejoraron sus scores de calidad de vida en los dominios que evaluaron dolor corporal y percepción general de salud.

Los autores concluyen que los pacientes que recibieron cinacalcet lograron reducciones significativas en el riesgo de paratiroidectomía, fractura, la hospitalización cardiovascular

como así también en la calidad de vida percibida en términos de dolor corporal y percepción general de salud.

6. EVALUACIÓN DE ASPECTOS ECONÓMICOS

Las marcas comerciales disponibles en Argentina con su respectivo valor de venta de precio al público según el manual farmacéutico KAIROS, se muestran en la TABLA 1.

Tabla 1.

Nombre Comercial	Laboratorio	Presentación	Valor Kairos en \$
AUTRALIX	Sidus	30 mg Com. Rec x 30	6.793,75
		60 mg Com. Rec x 30	13.590,64
		90 mg Com. Rec x 30	19.362,00
MIMPARA	Raffo	30 mg Com. Rec x 30	8.130,31
		60 mg Com. Rec x 30	15.333,87
TENALCET	Tuteur	30 mg Com. Rec x 30	7.648,19
		60 mg Com. Rec x 30	14.830,19

Se incluyen los resultados de dos evaluaciones económicas realizadas en Argentina (Provincia de Santa Fe) que aportan información local.

Alberto Alles y Santiago Torales⁹ realizaron un estudio económico en la Obra Social de la Provincia de Santa Fe, que comparó la costoefectividad de la paratiroidectomía (PTX) vs. tratamiento farmacológico del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) a enfermedad renal crónica en pacientes dializados considerando que la utilización de PTX es una opción terapéutica válida para el hiperparatiroidismo pero cuya indicación es baja (1 de cada 4 diagnósticos) teniendo en cuenta la prevalencia de casos en la población de la provincia de Santa Fe.

Para este análisis, los autores realizaron una simulación mediante modelo Markov para 4 cohortes (tratamiento con calcitriol, paracalcitol, cinacalcet y paratiroidectomía) con 500 pacientes de 55 años cada una, en hemodiálisis (HD) con seguimiento semestral (20 ciclos) y con horizonte temporal a 10 años.

La perspectiva de la evaluación fue la del financiador (obra social provincial) y se aplicaron los costos (a Marzo 2013) de precio de venta al público para los fármacos y de contratación para la atención médica de complicaciones del HPTS: fracturas mayores (FM) y menores (Fm), eventos cardiovasculares (eCV) e internaciones (Int) en los efectores con convenio.

Se evaluó la efectividad mediante la ganancia de años de vida ajustados x calidad (AVAC) y se asignaron distintos niveles de utilidad para cada estado clínico secuencial (HD 0.66 – FM 0.54 – Fm 0.62 – eCV 0.47 – Int 0.54 – PTX 0.62), expresando la razón C/E incremental (ICER) como mecanismo para comparación de opciones.

Para modelar la incertidumbre de las variables se realizó un análisis de sensibilidad de 1 vía (IC 95%), aplicando una tasa de descuento 3% y modificando el módulo PTX con 20 valores opcionales crecientes para definir una curva de aceptabilidad tentativa.

Los autores reportaron los siguientes resultados:

El monto del módulo base de PTX estimado fue = \$12.900 (Int UTI / común + honorarios / gastos quirúrgicos + imágenes + medicamentos agudo / sostén + A.Patológica). Los costos médicos y AVAC acumulados por cohorte generaron una C/E media para CT = \$406.941, PC=\$754.617, CC = \$720.442 y PTX = \$133.190 ($p>0.05$): este último valor correspondiente a la hiperparatiroidectomía fue dominante comparando el ICER de las opciones farmacológicas (CT \$7.6, CC \$12.5 y PC \$3.5 millones/AVAC).

El módulo PTX continuó siendo costo efectivo en 18 de 20 valores opcionales crecientes de la curva de aceptabilidad (hasta un valor 5 veces superior), confirmando en el análisis de sensibilidad una dependencia preponderante del modelo a los costos.

Los autores concluyen que en casos de HPTS en HD se requiere analizar las curvas de aceptabilidad para modificar criterios ineficientes de asignación de recursos.

La PTX se presenta como una opción claramente C/E y aceptable, aún quintuplicando su costo vs opciones de tratamiento farmacológico usuales en la práctica médica.

Alberto Alles y Santiago Torales⁹ realizaron una Evaluación Económica desde la perspectiva de la Obra social Provincial de Santa Fe, que consistió en evaluar la costo-efectividad de los diferentes tratamientos farmacológicos del hiperparatiroidismo secundario disponibles en Argentina en pacientes hemodializados, e incluyeron calcitriol (considerado el tratamiento estándar), paracalcitol y cinacalcet en el análisis. Para ello, modelaron la enfermedad mediante el proceso de Markov simulando el seguimiento de 3 cohortes de 1000 pacientes mayores de 55 años, cada una con ciclos de seguimiento cada 6 meses en un horizonte temporal de 10 años (20 ciclos). Para evaluar la efectividad se consideraron los siguientes resultados: reducción de la mortalidad (RM) y años de vida ganados ajustados por calidad (QALYs o AVAC ganados). Los probables estados de salud considerados fueron los siguientes: fractura mayor (FM), fractura menor (FMe), eventos cardiovasculares (CV), hospitalizaciones (HH) y paratiroidectomía (PTx) y se asignaron diferentes rangos de utilidad a cada resultado: FM 0.54 QALYs, FMe 0.62 QALYs, CV 0.47 QALYs, HH 0.54 QALYs, PT 0.62 QALYs considerando además la valoración de calidad de vida propia de la hemodiálisis en 0.66 QALYs. Las probabilidades de transición del modelo fueron obtenidas de la literatura y los costos fueron obtenidos de la cobertura pública brindada por la provincia de Santa Fe.

La combinación de costos y el aumento de utilidad reflejó una relación C/E media para CT = \$23.833 ($p>0,05$) vs PC = \$110.796 vs CC = \$111.702. El tratamiento con PC ó CC permite una RM diferencial de 35 muertes evitadas/1000 pacientes (RAR =0.035 - NNT =29) con ganancia adicional de AVACs (PC=649 y CC=747) sobre basal CT (4413 AVACs). El ICER fue \$659.958/AVAC para PC y \$630.942/ AVAC para CC considerando valores medios, ingresando en umbrales de aceptabilidad al considerarse uso de dosis mínimas, HPT2 severo no controlado o reducción de precios >40% en ambas opciones. El análisis de sensibilidad de una vía confirmó clara dependencia del modelo a las variables de costo.

Costo médico total, medido en ICER (razón de costo/efectividad incremental): Cacitriol \$23833 vs. Paracalcitol \$110.796 vs. Cinacalcet \$111.702

El uso de paracalcitol o cinacalcet produciría una pequeña reducción de la mortalidad (32 y 35 muertes evitadas por cada 1000 pacientes en 10 años, respectivamente; RAR=0.035/ NNT=29 (RAR=reducción absoluta del ; NNT=número necesario a tratar)

Los autores concluyen que, a los valores de mercado existentes al momento del estudio, los promisorios avances clínicos de PC ó CC no resultan en un balance C/E aceptable, requiriéndose para la ampliación del uso de estas opciones terapéuticas en pacientes con hemodiálisis en Argentina de nuevas estrategias de acuerdo de precios para mejorar la accesibilidad y las posibilidades de financiamiento

7. CONCLUSIONES.

Cinacalcet parece ser efectivo en disminuir los niveles de PTH en sangre. Su efectividad para mejorar resultados o outcomes más duros no queda claramente establecida en la bibliografía consultada. Los resultados reportados parecen mostrar una tendencia a la reducción de la tasa de eventos cardiovasculares, internaciones, fracturas y de necesidad de paratiroidectomía. La reducción de la mortalidad por todas las causas no ha sido establecida y su efectividad sería baja en la reducción de la mortalidad de origen cardiovascular.

Cinacalcet no demostró ser más costoefectivo que otras opciones terapéuticas tanto en estudios internacionales como en estudios realizados en nuestro país.

La hiperparatiroidectomía podría ser una opción costoefectiva en nuestro país en un amplio rango de valores de pago del módulo quirúrgico en manos de cirujanos experimentados.

Se requieren estrategias de acuerdo de precios, para que en nuestro país el uso de cinacalcet sea una opción terapéutica con mejores índices de costo-efectividad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. MIMPARA.Prospectofile:///C:/Users/Ariel%20y%20Natalia/Downloads/2000005558%20ART%20FLET%20PKG%20BTL%20AS%20038.pdf
2. UpToDate 2016. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-chronic-kidney-disease-mineral-bone-disease>
3. Borruel, Miguel Alberto Estudio de carga de enfermedad: Argentina. / Miguel Alberto Borruel; Irene Patricia Mas; Gastón Diego Borruel. - 1a ed. - Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2010.
4. Douthat Walter y col. Elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis en Argentina. Nefrología 2013;33(5):657-66

5. Health Technol Assess 2007;11(18). May 2007.
www.hta.ac.uk/execsumm/summ1118.htm
6. Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GFM. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD006254.
DOI:10.1002/14651858.CD006254.pub2.
7. Zhang Q, Li M, You L, Li H, Ni L, et al. (2012) Effects and Safety of Calcimimetics in End Stage Renal Disease Patients with Secondary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. PLoS ONE 7(10): e48070. doi:10.1371/journal.pone.0048070
8. John Cunningham et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. Kidney International, Vol. 68 (2005), pp. 1793–1800
9. <http://aes.org.ar/archivos/trabajos-jornadas2013-isbn.pdf>