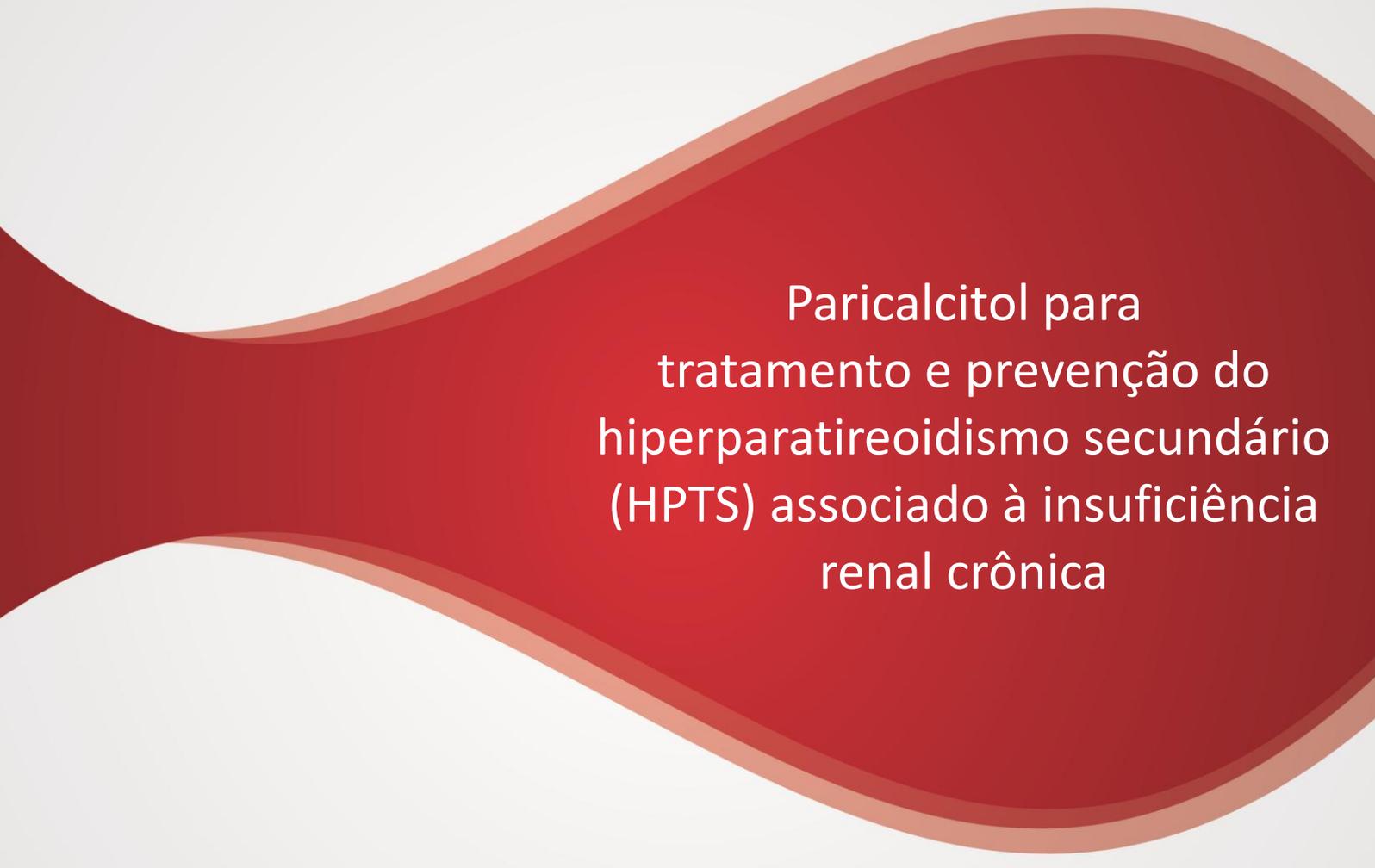


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Paricalcitol para
tratamento e prevenção do
hiperparatireoidismo secundário
(HPTS) associado à insuficiência
renal crônica

Agosto de 2013

2013 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.conitec.gov.br

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida por uma das unidades da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a

tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO	5
2. A DOENÇA.....	7
3. A TECNOLOGIA.....	13
4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	15
5. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	25
6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	30
7. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	33
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
9. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	35
10. CONSULTA PÚBLICA	36
11. DELIBERAÇÃO FINAL	45
12. DECISÃO FINAL.....	45
13. REFERÊNCIAS	46
14. ANEXO	49

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Paricalcitol (Zemplar®).

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

Demandante: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Contexto: O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença crônica renal é caracterizado por elevados níveis séricos de paratormônio (PTH), hiperplasia das glândulas paratireoides e uma doença óssea de alto remanejamento. O nível de PTH considerado adequado 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, em 2011, aproximadamente 30,6% dos pacientes em tratamento dialítico no Brasil apresentavam valores acima de 300 pg/ml, representando, assim, cerca de 28.000 pacientes com HPTS. Com base nas diretrizes internacionais, o tratamento de HPTS e doença óssea relacionada está centrado no controle dos níveis de fósforo, cálcio e PTH. Para a redução dos níveis do PTH, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: ativadores não seletivos do receptor de vitamina D/VDR (calcitriol e alfacalcidol), ativadores seletivos de VDR (paricalcitol) e calcimiméticos (cinacalcete). Dos medicamentos supracitados, o SUS disponibiliza calcitriol oral e intravenoso e alfacalcidol oral. O calcitriol é utilizado desde a década de 80 para reduzir os níveis de PTH, entretanto apresenta como efeitos não desejáveis hipercalcemia e hiperfosfatemia. Assim, o demandante solicita a substituição do calcitriol intravenoso pelo paricalcitol intravenoso, visto que esse pode apresentar efeito menos calcêmico.

Pergunta: O uso do paricalcitol intravenoso é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica quando comparado ao calcitriol intravenoso?

Evidências científicas: O principal estudo clínico apresentado pelo demandante concluiu que os pacientes que usaram paricalcitol atingiram redução de 50% nos níveis do PTH oito semanas antes do grupo que usou calcitriol, além de terem apresentado um número menor de episódios de hipercalcemia e/ou elevação do produto cálcio x fósforo. A incidência de hiperfosfatemia foi comparável entre os dois grupos. A revisão sistemática da Cochrane analisada não encontrou evidências de superioridade dos novos compostos de vitamina D sobre os estabelecidos (calcitriol ou alfacalcidol) para nenhum desfecho avaliado nos estudos que os compararam diretamente, tanto desfechos clínicos ou bioquímicos (níveis séricos de cálcio e fósforo). Como conclusão desse estudo, os novos compostos de vitamina D não podem

ser considerados superiores aos tratamentos existentes, pois ainda não há informações suficientes para determinar o efeito menos calcêmico ou não calcêmico em relação ao calcitriol ou alfacalcidol. Dois estudos observacionais avaliaram mortalidade em pacientes recebendo paricalcitol vs. calcitriol, sendo que um deles mostrou diferença estatística entre os grupos, e o outro apresentou diferença, porém, não estatisticamente significativa. Um terceiro estudo observacional avaliou o desfecho hospitalização, concluindo, que, pacientes que usaram paricalcitol apresentaram menos dias/ano de hospitalização e menos risco para hospitalização.

Avaliação econômica: Foi realizado um estudo de custo-efetividade comparando paricalcitol intravenoso com calcitriol intravenoso. Como resultado, foi obtida uma razão de custo-efetividade de -R\$ 1.036,13 por ano de vida ganho. Entretanto, o estudo apresentou limitações, tais como ausência de fonte de informações para alguns desfechos e custos do paricalcitol e calcitriol.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Considerando 100% de substituição do calcitriol intravenoso pelo paricalcitol intravenoso, o estudo de impacto orçamentário concluiu que poderia haver uma economia ao SUS de aproximadamente R\$ 114 milhões de reais em cinco anos. Como as informações para essa estimativa provieram do estudo econômico, foram encontradas as mesmas limitações da avaliação de custo-efetividade.

Realidade: A Austrália e a Escócia não recomendam o reembolso do paricalcitol intravenoso.

Discussão: As evidências científicas apresentadas pelo demandante não são definitivas em termos da superioridade do paricalcitol em comparação ao calcitriol no tratamento de HPTS. Além disso, as limitações do estudo econômico e do impacto orçamentário não permitem concluir que a incorporação do paricalcitol no SUS seria custo-efetiva e que traria redução de custos ao SUS, conforme afirma o demandante.

Decisão: Pelo exposto, a Conitec recomendou a não incorporação ao SUS do medicamento paricalcitol intravenoso em substituição ao calcitriol intravenoso para tratamento e prevenção de HPTS associado à insuficiência renal crônica. Considerou-se que as evidências científicas apresentadas pelo demandante não são definitivas em termos da superioridade do paricalcitol intravenoso em relação ao calcitriol intravenoso na prevenção e tratamento de HPTS. Na consulta pública foram recebidas 406 contribuições. Após discussão sobre as contribuições, o plenário da Conitec manteve a recomendação de não incorporação ao SUS do medicamento paricalcitol intravenoso conforme solicitação do demandante.

2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença crônica renal (DRC) é caracterizado por elevados níveis séricos de paratormônio (PTH), hiperplasia das glândulas paratireoides e uma doença óssea de alto remanejamento (Sampaio, Lugon *et al*, 2008). O nível de PTH considerado adequado está situado entre 150 e 300 pg/ml ou duas a nove vezes o valor limite do método de dosagem. Acima de 600 pg/ml o HPTS é considerado severo (Gueiros, Hernandez *et al*, 2011).

O HPTS representa uma resposta adaptativa à doença renal crônica (DRC), na qual os pacientes apresentam redução da disponibilização da vitamina D ativa (calcitriol) por vários fatores, sendo o principal deles a redução ou ausência da sua hidroxilação (ativação final) pelos rins (Brancaccio, Bommer *et al.*, 2007; Nigwekar, Bhan *et al.*, 2012).

Fisiopatologia da HPTS

Em função de suas ações fisiológicas, vitamina D, cálcio, fósforo e PTH estão fortemente interligados para manter o equilíbrio do metabolismo mineral ósseo (Quadro 1). As ações da vitamina D são mediadas pelo receptor de vitamina D (VDR) e, no trato gastrointestinal, ela promove aumento da absorção de cálcio e fósforo. Na paratireoide, suprime a liberação do PTH. Em DRC nos estágios mais avançados, há perda progressiva dos receptores VDR na paratireoide, levando à resistência à vitamina D (Nigwekar, Bhan *et al.*, 2012).

O cálcio atua via receptor (CaR), o qual, na paratireoide, é o principal regulador da secreção do PTH. Quando o cálcio sérico está aumentado, o CaR é ativado e promove a inibição da liberação do PTH na circulação. Conforme a HPTS progride e a hiperplasia da paratireoide torna-se mais avançada, a expressão do CaR é reduzida (Sampaio, Lugon *et al*, 2008).

O fósforo inibe a ativação e disponibilização da vitamina D ativa e, conseqüentemente, ocorre redução do cálcio sérico, aumento da secreção do PTH e resistência óssea ao PTH. A resistência óssea ao PTH demanda maiores níveis de PTH para manter a calcemia e a remodelação óssea normais (Sampaio, Lugon *et al*, 2008).

O PTH exerce função crítica na regulação da concentração de cálcio no sangue. Quando há redução dos níveis de cálcio, o PTH promove sua reabsorção renal e sua liberação a partir do osso. Além disso, aumenta a excreção renal de fósforo, diminuindo seu nível sérico. Assim, o PTH atua, juntamente com outros reguladores de cálcio e fósforo, como a vitamina

D3 e FGF-23 (fator de crescimento de fibroblasto-23), na homeostase de minerais (Maeda, Okazaki *et al.*, 2013).

No paciente com DRC, a redução da vitamina D ativa disponível e a hipocalcemia levam ao aumento da secreção de PTH pelas paratireoides. Em consequência disso, pode ocorrer proliferação das células nas glândulas paratireoides levando a uma hiperplasia difusa, progressiva e policlonal das glândulas. Conforme a DRC evolui, a hiperplasia da paratireoide pode apresentar um padrão monoclonal benigno, que evolui para hiperplasia nodular. Nesse caso, as glândulas paratireoides apresentam expressão reduzida dos receptores CaR e VDR e se tornam resistentes ao tratamento clínico, sendo indicado a paratireoidectomia (Sampaio, Lugon *et al.*, 2008).

	Vitamina D	Cálcio	Fósforo	PTH
Vitamina D	-	Aumenta	Aumenta	Diminui
Cálcio	Diminui	-	-	Diminui
Fósforo	Diminui	Diminui	-	Aumenta
PTH	Aumenta	Aumenta	Diminui	-

Quadro 1. Regulação entre vitamina D, cálcio, fósforo e PTH.

HPTS, DRC e distúrbio mineral ósseo

A doença renal crônica (DRC) tem sua evolução definida em estágios, sendo que no estágio 5 (filtração glomerular abaixo de 15 ml/min/1.73 m² ou paciente em diálise), os níveis séricos de PTH estão elevados e o paciente já apresenta HPTS em diferentes níveis de severidade (Quadro 2). Entretanto, as alterações mineral e óssea apresentam uma evolução lenta no paciente com DRC, podendo estar presentes desde estágios iniciais da doença até à fase de diálise (De Francisco, 2004).

ESTÁGIOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA		
Estágio	Descrição	TFG (ml/min/1.73m ²)
1	Dano renal / FG normal ou aumentada	≥90
2	Dano renal / leve redução na FG	60-89
3	Moderada redução na FG	30-59
4	Severa redução na FG	15-29
5	Falência renal	<15 (ou diálise)

Doença crônica renal é definida como dano renal ou FGR < 60 ml/min/1.73m² por ≥ 3 meses.
O **dano renal** é definido como anormalidade patológica ou através de marcadores de dano, incluindo anormalidades nos testes de sangue e urina ou estudos de imagem.

Quadro 2. Estágios da doença renal crônica (K/DOQI, 2003). TGF: taxa de filtração glomerular; FG: filtração glomerular.

Em consequência da progressão da DRC, ocorre uma sucessão de anormalidades no organismo: hiperplasia das glândulas paratireoides, elevação do paratormônio (PTH), resistência óssea ao PTH, anormalidades mineral e óssea, alteração plasmática de cálcio (Ca) e fósforo (P), anormalidades do receptor sensível ao cálcio (CaR) e do receptor da vitamina D (VDR) (Brancaccio, Bommer *et al.*, 2007; Nigwekar, Bhan *et al.*, 2012).

As complicações decorrentes do HPTS/DRC estão ligadas ao risco aumentado de calcificação cardiovascular, mortalidade por causa cardiovascular e mortalidade geral (Neves, Custódio *et al.*, 2008). Além das complicações citadas, as esqueléticas encontram-se bem frequentes, destacando-se o Distúrbio Mineral Ósseo (DMO)ⁱ, que pode se desenvolver desde o início da DRC. As alterações clínicas, bioquímicas, ósseas e as calcificações extraósseas presentes no DMO estão relacionadas ao impacto da morbimortalidade e qualidade de vida dos pacientes (Druke e Landais, 2006). Os sintomas clínicos mais frequentes são dores ósseas, artralgias, fraturas, deformações esqueléticas com alterações estruturais, ruptura de tendões, entre outros (Ferreira, 2008).

ⁱ O KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) sugere dois termos distintos para doença óssea decorrente da DRC: a Osteodistrofia Renal (ODR) - antes usado para descrever a doença óssea da DRC - e o Distúrbio Mineral e Ósseo da DRC (DMO-DRC). A ODR define as alterações na morfologia óssea associada à DRC e o DMO refere-se a uma síndrome clínica com alterações sistêmicas bioquímicas (relativas ao cálcio, fósforo, PTH, vitamina D) e ósseas (relativas à remodelação, mineralização e volume ósseo), além das calcificações extraósseas presentes na DRC (Moe, Druke *et al.*, 2006).

Epidemiologia

Segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2011, em torno de 91.314 pacientes estavam em tratamento por diálise no Brasil, sendo que 85% dos pacientes receberam tratamento dialítico custeado com recursos do SUS. As estimativas de prevalência e incidência para 2011 foram de 475 e 149 pacientes em diálise por milhão da população, respectivamente. Em relação à HPTS, em torno de 30,6% apresentavam valores acima de 300 pg/ml, representando cerca de 28.000 pacientes em 2011 (Sesso, Lopes *et al.*, 2012).

2.2. 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/DRC (Quadro 3). *O K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative / Iniciativa de Qualidade em Resultados da Doença Renal) clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease* (Diretrizes de prática clínica para o metabolismo e a doença óssea na doença renal crônica) foi a primeira diretriz a se tornar uma referência mundial para o tratamento de DRC. Entretanto, por ter sido elaborada em 2003, essa diretriz não traz alguns medicamentos que entraram no mercado em 2004, como o paricalcitol e os calcimiméticos, além de não abordar a calcificação vascular (K/DOQI, 2003). Em 2006 a fundação KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes / Doença renal: Melhoria dos Resultados Globais*), dirigida por um colegiado internacional, propôs novas definições e um sistema de classificação mais integrado das desordens mineral e óssea, além de incluir a calcificação vascular no espectro da DMO. A última versão de sua diretriz trata do diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento da DRC/DMO (KDIGO *Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder / Diretrizes de prática clínica para diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento do distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica*, 2009). A Espanha também estabeleceu suas próprias recomendações para controlar a desordem mineral e óssea em pacientes com DRC (Torregrosa *et al.*, 2011).

Parâmetro	KDOQI	KDIGO	Guia SEN
iPTH (pg/ml)	150 – 300	2-9 vezes o limite superior do método	150 – 300
Ca (mg/ml)	8.4 – 10.2	8.4 – 10.2	8.4 – 9.5
P (mg/dL)	3.5 -5.5	Tendendo ao normal	2.7 - 5
CaxP (mg ² /ml ²)	<55	Não especificado	Não especificado

Quadro 3. Limites para os principais parâmetros referentes ao tratamento de alterações no metabolismo ósseo-mineral decorrentes de HPTS/DRC em estágio 5 (Martin & Gonzáles, 2012; Torregrosa et al., 2011). SEN: Sociedade Espanhola de Nefrologia.

Com base nas diretrizes internacionais, o tratamento de HPTS e doença óssea relacionada está centrado no controle dos níveis de fósforo, cálcio e PTH. No Brasil, em 2010, o MS publicou os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Osteodistrofia Renal e de Hiperfosfatemia na DRC. O primeiro recomenda que os níveis de PTH estejam entre 2 a 9 vezes o limite superior ao do método utilizado para dosagem e, inicialmente, o paciente deve ser tratado para corrigir a hipocalcemia e/ou hiperfosfatemia. Caso os níveis de PTH não sejam corrigidos com as medidas adotadas, os pacientes devem ser tratados com alfacalcidol ou calcitriol. O PCDT de Hiperfosfatemia preconiza que em pacientes com insuficiência renal crônica em estágio 5, o objetivo do tratamento é reduzir os níveis de fósforo para 5.5 mg/ml ou menos. Para isso são recomendados os medicamentos da classe quelantes de fósforo (Brasil, 2010a; Brasil, 2010b).

A Sociedade Brasileira de Nefrologia publicou em 2011 as Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica, o qual contém um capítulo sobre Prevenção e Tratamento do Hiperparatireoidismo Secundário na DRC. De acordo com essa diretriz, pacientes com DRC estágio 5 em diálise devem manter os níveis de PTH entre 2 e 9 vezes o valor superior do método. Quando o PTH está elevado ou com tendência de elevação, devem ser utilizados calcitriol ou análogos de vitamina D e/ou calcimiméticos. A escolha do medicamento dependerá dos níveis de cálcio e fósforo. Caso o paciente apresente hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia, deve se evitar calcitriol e análogos de vitamina D até a correção de cálcio e fósforo. Se o paciente apresentar hipocalcemia, deve se evitar calcimimético até normalização dos níveis do cálcio. Nos casos em que, mesmo com as medidas terapêuticas os níveis de PTH continuarem acima do limite recomendado, está indicada a paratireoidectomia (Gueiros, Hernandez *et al*, 2011).

Estudo observacional realizado no Brasil em 2010/2011 estima a prevalência de 10.7% de pacientes em diálise com níveis acima de 1.000 pg/ml, valor para o qual a indicação de PTX

é claraⁱⁱ. Considerando em torno de 92.000 pacientes em diálise no ano de 2011, 9.800 pacientes estariam aguardando a cirurgia. Entretanto, por ano no Brasil, estima-se que são realizadas em torno de 350 a 500 PTX (Oliveira, Silva *et al*, 2011).

Para a redução dos níveis do PTH, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: ativadores não seletivos do VDR (calcitriol e alfacalcidol), ativadores seletivos de VDR (paricalcitol) e calcimiméticos (cinacalcete). Dos medicamentos supracitados, o SUS disponibiliza calcitriol oral e intravenoso e alfacalcidol oral. O calcitriol é utilizado desde a década de 80 para reduzir os níveis de PTH, entretanto, apresenta como efeitos não desejáveis hipercalcemia e hiperfosfatemia. De acordo com o censo da SBN, dos 91.314 pacientes em diálise em 2011, 9,4% usaram vitamina D endovenosa (Sesso, Lopes *et al.*, 2012).

Novas gerações de análogos de vitamina D vêm sendo desenvolvidas de modo a reduzir os níveis de PTH com efeitos minimizados sobre a absorção de cálcio e fósforo. Com esse propósito foi desenvolvido o paricalcitol, um ativador seletivo do receptor de vitamina D e para o qual alguns estudos apontam resultados com menos hipercalcêmico e hiperfosfatêmico. Considerando esse benefício clínico potencial, o demandante solicita a substituição do medicamento calcitriol intravenoso (disponível no SUS) pelo paricalcitol intravenoso. Ressalta-se que em 2012 a Sociedade Brasileira de Nefrologia também fez a mesma solicitação, entretanto o processo foi arquivado por não conformidade.

ⁱⁱ As Diretrizes Brasileiras de Práticas Clínicas para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica sugerem o ponto de corte de nível de PTH persistente acima de 800 pg/ml associado a outras condições clínicas para indicação de PTX (Oliveira, Silva *et al.*, 2011). Caso fosse considerado esse nível de PTH, a prevalência seria maior que 10.7%.

3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Paricalcitol

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

Nome comercial: Zemplar®.

Demandante: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Fabricante: Hospira S.p.A - Itália.

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

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento e prevenção do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) associado à insuficiência renal crônica.

Posologia e Forma de Administração:

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

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

Populações especiais

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

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

Sexo: a farmacocinética de paricalcitol é independente do sexo.

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

Eventos Adversos

Seguem, abaixo, os eventos adversos que ocorreram com frequência $\geq 2\%$ no grupo que recebeu paricalcitol, independente da causalidade:

Reação muito comum (>1/10): náusea.

Reação comum (>1/100 e <1/10): calafrios, mal estar, febre, gripe, sepses, palpitação, boca seca, sangramento gastrointestinal, vômitos, edema, cefaléia leve, pneumonia.

Eventos adversos em estudos clínicos fase 4: Em um estudo fase 4, os eventos adversos comumente reportados foram cefaléia e alterações no paladar.

Eventos adversos pós-comercialização: Os eventos adversos reportados com o uso de paricalcitol injetável foram: reações alérgicas, urticária, angioedema, edema da laringe, alteração no paladar (“gosto metálico”), rash, prurido (frequência desconhecida).

Valor proposto para incorporação

	APRESENTAÇÃO	Preço
Preço Fábrica aprovado pela CMED (ICMS 18%)	Solução injetável, caixa com 5 ampolas de 1 ml com 5,0 µg/ml	R\$ 179,28
Valor proposto para incorporação (ICMS 18%)	Solução injetável, caixa com 5 ampolas de 1 ml com 5,0 µg/ml	R\$ 140,07 (R\$ 28,01 cada ampola de 5,0 µg/ml)

Quadro 4. Preço do paricalcitol. CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do paricalcitol para a prevenção e tratamento de hiperparatireoidismo secundário à insuficiência crônica renal, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se no Quadro 5.

População	Hiperparatireoidismo secundário à DRC
Intervenção (tecnologia)	Paricalcitol intravenoso
Comparação	Calcitriol intravenoso
Desfechos (Outcomes)	Níveis de PTH, cálcio, fósforo, mortalidade, fratura, paratireoidectomia

Quadro 5. Pergunta estruturada para elaboração do parecer (PICO)

PERGUNTA: O uso do paricalcitol intravenoso é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC quando comparado ao calcitriol intravenoso?

O estudo *Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis* apresentado pelo demandante é uma metanálise de estudos clínicos randomizados controlados para avaliar a eficácia e segurança do paricalcitol em reduzir o PTH em pacientes com doença renal crônica em estágio 2 a 5 comparado ao placebo. Como o grupo controle não foi realizado com o comparador atualmente disponível no SUS, o calcitriol, e os pacientes não estão restritos ao estágio 5 da doença renal crônica (pacientes em diálise), os resultados desse estudo não foram analisados (Cheng, Zhang *et al.*, 2012).

Os estudos de Llach 2001, Coyne 2002 e Mittman 2010 são estudos não randomizados e sem braço comparador, e assim, não foram analisados (Llach & Yudd, 2001; Coyne, Grieff *et al.*, 2002; Mittman, Desiraju *et al.*, 2010).

Os estudos de Teng 2003, Dobrez 2004 e Tentori 2006, embora não sejam ensaios clínicos randomizados, foram avaliados em função da importância dos desfechos hospitalização e mortalidade (Teng, Wolf *et al.*, 2003; Dobrez, Mathes *et al.*, 2004; Tentori, Hunt *et al.*, 2006).

Assim, dos estudos apresentados pelo demandante, foram analisados os três estudos observacionais supracitados, dois estudos clínicos (Sprague, Llach *et al.*, 2003; Lund, Andress *et al.*, 2010) e uma revisão sistemática (Palmer, McGregor *et al.*, 2013).

ESTUDO	DESENHO	PACIENTE	DESFECHO	COMPARADOR E DOSE (CIV:PIV)	RESULTADO
Sprague, Llach <i>et al.</i> , 2003	- Estudo multicêntrico de fase III, duplo-cego, randomizado - Objetivo: comparar efetividade e segurança do PIV com CIV em HPTS - 32 semanas	- pacientes em hemodiálise 3 vezes por semana (estágio 5) há ≥ 6 meses - PTH ≥ 250 pg/ml ou ≥ 300 pg/ml se virgem de terapia com de vit. D - Ca ≤ 11.5 mg/dL - Ca x P > 70 - 263 pacientes: 130 no grupo PIV e 133 no grupo CIV - média de PTH (pg/ml) e de idade Grupo PIV: $648 \pm 30.5 / 56.7 \pm 15.5$ Grupo CIV: $675 \pm 35.0 / 56.6 \pm 14.3$ - permitido uso de quelantes de fósforo (carbonato ou acetato de cálcio); sevelamer não estava disponível na época.	- Redução em 50% na média do PTH - níveis de Ca, P e produto CaxP	- Calcitriol - 1:4	<ul style="list-style-type: none"> ✓ PTH - redução de 50% atingida na média do PTH na semana 15 com PIV e 23 com CIV - Mediana de dias para atingir a redução: 87 dias com PIV e 108 dias com CIV (P=0.025) ✓ Fósforo - Hiperfosfatemia: incidência comparável entre os dois grupos ✓ Hipercalcemia e/ou elevação do produto CaxP (>75) - pelo menos uma vez durante o tratamento: 68% CIV e 64% PIV; P= 0.519 - pelo menos duas vezes consecutivas: 50% CIV e 38% PIV; P= 0.034 -hipercalcemia pelo menos 2 vezes consecutivas e/ou elevação do produto CaxP (>75) pelo menos um período de 4 coletas consecutivas: CIV 33% e PIV 18%; P= 0.008 ✓ Perfil de segurança entre os dois grupos comparável
Lund, Andress <i>et al.</i> , 2010	- Estudo unicêntrico, duplo-cego, randomizado, cruzado - 35 dias	- 29 pacientes/18 avaliados >20 anos de idade - hemodiálise há ≥ 2 meses - iPTH ≥ 200 pg/ml - Ca < 10.2 mg/dL - P < 6.5 mg/dL - produto CaxP ≤ 65 mg ² /dl ²	Fração de absorção média de cálcio - Ca, P, iPTH	- Calcitriol - 1:3	- Avaliação por protocolo de 18 pacientes - Absorção de Ca 14% menor com paricalcitol: diferença de -0.023, P=0.022 - Ca, P, CaxP, iPTH: não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos
Palmer, McGregor <i>et al.</i> , 2013	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados de compostos de vitamina D novos e estabelecidos comparados entre si ou com placebo/não tratamento	- 2.773 pacientes em diálise (estágio 5)	Níveis de PTH, Ca, P	- Análogos de vitamina D - placebo	Os novos compostos de vitamina D, incluindo o paricalcitol, não podem ser considerados superiores aos tratamentos existentes, pois não há informações suficientes para determinar o efeito menos calcêmico ou não calcêmico em relação ao calcitriol ou alfacalcidol.

Dobrez, Mathes <i>et al.</i> , 2004	Estudo observacional e retrospectivo	- 11.443 pacientes ≥ 18 anos - hemodiálise no mínimo por 60 dias - pelo menos 10 doses de terapia com vitamina D (calcitriol, paricalcitol e doxercalciferol)	- hospitalizações por todas as causas - dias em hospital por todas as causas - risco de 1ª hospitalização após início de terapia com vit D	- calcitriol - doxercalciferol	- grupo que iniciou com paricalcitol teve (p<0.0001): - 6.84 menos dias/ano hospitalização - 0.642 menos admissão/ano em hospital - 14% menos risco para primeira hospitalização que o grupo calcitriol
Teng, Wolf <i>et al.</i> , 2003	- Coorte - 3 anos	- pacientes em hemodiálise e em uso exclusivo de análogo de vitamina D injetável após o início do estudo - 67.399 pacientes	- taxa de mortalidade - Ca, P, PTH	- calcitriol 1:4	- razão das taxas de mortalidade: 0.81 (0.78 – 0.85; P<0.001) - razão das taxas de mortalidade após análise ajustada: 0.84 (0.79 – 0.90; P<0.001) - Ca após 12 meses: aumento de 6.7% e 8.2% nos grupos PIV e CIV respectivamente (P<0.001) - P após 12 meses: aumento de 11.9% e 13.9% nos grupos PIV e CIV respectivamente (P<0.001) - PTH após 12 meses: redução de 15% e 5% nos grupos PIV e CIV respectivamente (P<0.001)
Tentori, Hunt <i>et al.</i> , 2006	- Coorte - 3 anos e 7 meses - mediana de acompanhamento: 37 semanas	- pacientes em hemodiálise, ≥ 20 anos - 14.967 pacientes	- taxa de mortalidade - razão de risco para mortalidade por todas causas - Ca, P, PTH	- calcitriol e doxercalciferol	- taxa de mortalidade CIV: 19.2 (18.2-21.1) PIV: 15.3 (13.6-16.9) Doxercalciferol: 15.4 (13.6-17.1) - Razão de risco (HR) para mortalidade por todas causas nos pacientes que receberam análogo de vitamina D Modelo não ajustado: mortalidade por todas causas estatisticamente menor entre pacientes que receberam paricalcitol e doxercalciferol vs calcitriol (doxercalciferol 0.80 e paricalcitol 0.78; P<0.05) Modelo ajustado: HR para paricalcitol e doxercalciferol vs calcitriol não diferentes estatisticamente (doxercalciferol 0.95 (0.77-1.18); paricalcitol 0.95 (0.79-1.13)). Análise por intenção de tratar: HRs menor para pacientes tratados com paricalcitol e doxercalciferol vs calcitriol, mas diferença não estatisticamente significante em modelos ajustados por valores laboratoriais.

Quadro 6. Resumo dos principais parâmetros e resultados dos estudos apresentados pelo demandante. PIV: paricalcitol intravenoso; CIV: calcitriol intravenoso; Ca: cálcio; P: fósforo; produto CaxP: produto cálcio x fósforo; iPTH: PTH intacto; HR: *hazard ratio*.

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

Estudo multicêntrico de fase III, duplo-cego, randomizado cujo objetivo foi comparar a efetividade e segurança do paricalcitol intravenoso *versus* calcitriol intravenoso em 236 pacientes com hiperparatireoidismo secundário e em terapia de substituição renal – hemodiálise. O desfecho primário avaliado foi a redução em 50% da média dos níveis de PTH em relação aos níveis de PTH iniciais para cada grupo. Hipercalcemia e elevação do produto CaxP foram os desfechos de segurança avaliados.

Conclusões do estudo

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

Considerações ao estudo

- ✓ Níveis de corte de cálcio e produto CaxP: no estudo foram utilizados os níveis 11.5mg/dL and 75 mg²/ml², respectivamente. Níveis atuais: 10,2 e 55, respectivamente.
- ✓ O estudo não demonstrou diferença entre os grupos em relação ao desfecho incidência única de hipercalcemia e/ou produto CaxP.

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

II. *Differential Effects of Paricalcitol and Calcitriol on Intestinal Calcium Absorption in Hemodialysis Patients (Lund, Andress et al., 2010)*

Estudo para avaliar absorção de cálcio intestinal no dia imediatamente após a última dose de cada período de tratamento, dias 14 e 35, respectivamente. Os pacientes foram randomizados para o tratamento no grupo AB (primeiro período com paricalcitol e segundo período com calcitriol) ou no grupo BA (primeiro período com calcitriol e segundo período com paricalcitol). 29 pacientes randomizados e 18 avaliados por protocolo.

Conclusões do estudo

- ✓ Absorção de cálcio 14% menor com paricalcitol, com diferença de -0.023 , $P=0.022$;
- ✓ Ca, P, CaxP: não foram demonstradas diferenças estatisticamente significantes em relação aos valores iniciais entre os grupos AB e BA;
- ✓ iPTH: não houve diferença da redução do iPTH após primeiro período; após o segundo período não foi avaliado.

Considerações ao estudo

Embora a absorção de cálcio tenha sido menor com o uso de paricalcitol, os níveis de Ca, P, iPTH e produto CaxP não foram estatisticamente diferentes nos dois grupos em cada período avaliado. Risco de viés: avaliação por protocolo; informações não precisas sobre os pacientes que não completaram o estudo; forma de randomização não descrita; cruzamento de tratamento entre os grupos.

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

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

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

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

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

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

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

Resultados

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

Considerações ao estudo

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

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

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

Resultados

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

Conclusão do estudo

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

Considerações ao estudo

Diferenças no *baseline* (tempo de diálise, hipertensão, raça). 14.862 pacientes que usavam calcitriol passaram a receber paricalcitol, e 1.621 que usavam paricalcitol, passaram a utilizar calcitriol. Não há a justificativa para mudança de grupo, e quais as condições dos pacientes no momento de migração.

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

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

Resultados

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

Conclusões do estudo

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

Considerações ao estudo

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

Após análise dos estudos apresentados pelo demandante, **a Secretaria-Executiva da CONITEC não considerou relevante a realização de nova busca na literatura** por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. Assim, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

5. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

O demandante realizou uma análise de custo-efetividade comparando o paricalcitol intravenoso com o calcitriol intravenoso. Os parâmetros da avaliação econômica estão descritos no quadro 7.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Paricalcitol intravenoso	Adequado
3. Comparador	Calcitriol intravenoso	Adequado
4. População-alvo	Pacientes com HPTS secundário associado à IRC	Adequado
5. Desfecho	Mortalidade ou anos de vida ganhos	Adequado
6. Horizonte temporal adequado	<i>Life time</i>	Adequado
7. Duração de cada ciclo	Não informado	No documento e no modelo não está descrita a duração de cada ciclo.
8. Taxa de desconto	5%	Adequado
9. Perspectiva	SUS	Adequado
10. Modelo	Markov	Pacientes com HPTS/DRC/HD submetidos ao tratamento (paricalcitol ou calcitriol) poderiam evoluir para os estados: paratireoidectomia, hospitalização ou morte.
11. Tipos de custos	Diretos: aquisição de medicamentos, hospitalizações, diálise e paratireoidectomia	Custos não contemplados: consultas e exames. Custo com <i>follow up</i> : apenas custo da diálise.
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	paricalcitol: 156 ampolas calcitriol: 468 ampolas	Para o cálculo da quantidade anual de ampolas, foi considerada a proporção calcitriol e paricalcitol de 1:2, respectivamente, conforme bula e OMS. Proporções de doses consideradas nos estudos foram 1:3 e 1:4.
13. Busca por evidência	Apenas no <i>PUBMED</i>	A busca apenas no Pubmed não permite concluir que foram incluídas as melhores evidências disponíveis.
14. Origem dos dados econômicos	Preço: CMED Hospitalização, diálise, paratireoidectomia: SIGTAP	-

15. Origem dos dados de efetividade	Hospitalização: Sesso (Sesso et al., 2007) e <i>Dobrez</i> (Dobrez, Mathes et al., 2004) Probabilidades entre os estados de transição: fonte não descrita	Sesso (2007): usado para determinar dias de hospitalização de pacientes com HPTS/DRC em uso de calcitriol. <i>Dobrez</i> (2004): utilizado para estimar a redução do número de dias de hospitalização com o uso do paricalcitol em relação ao calcitriol.
16. Razão custo-efetividade incremental	Redução de R\$ 1.036,13 por ano de vida ganho	O cálculo da RCEI considerando as informações do demandante resultaria em - R\$ 1.038,33.
17. Análise de sensibilidade	Univariada Probabilística	Adequada
18. Resultado das análises de sensibilidade	Univariada: Razão de risco foi o parâmetro com maior impacto no desfecho. Probabilística: paricalcitol é custo econômico em 57,7% das vezes e custo efetivo em 42,3% das vezes	Na análise univariada não foi considerada o parâmetro redução do tempo de hospitalização.

Quadro 7. Principais parâmetros do estudo de avaliação econômica. HD: hemodiálise.

Considerações ao estudo econômico:

- ✓ **Modelos de Markov:** estados de transição em que os pacientes com HPTS/DRC/HD submetidos ao tratamento (paricalcitol ou calcitriol) poderiam evoluir para condições como paratireoidectomia, hospitalização ou morte. Não foi apresentado o prazo de cada ciclo. Além disso, a partir da paratireoidectomia poderia haver evolução para hospitalização e morte, e essas transições não foram descritas (figura 1).

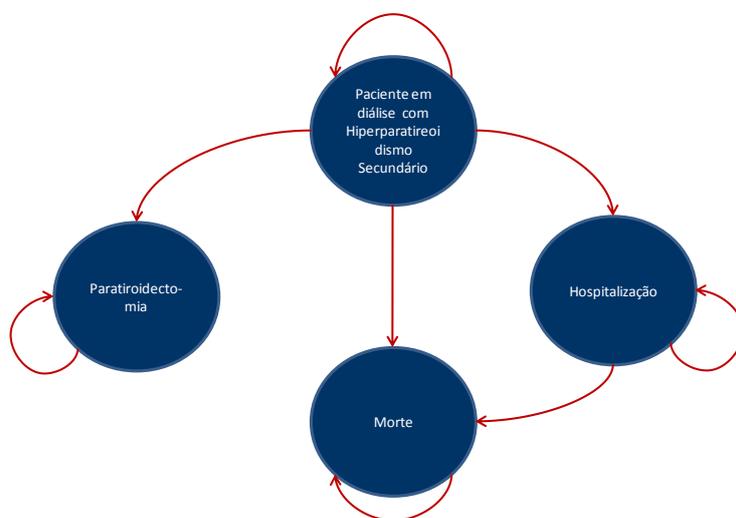


Figura 1. Estrutura do modelo de Markov.

- ✓ **Preços dos medicamentos:** para o paricalcitol foi considerado o valor de R\$ 28,01 a ampola com 5 µg (preço proposto pelo demandante) e R\$ 14,00 para o calcitriol 1 µg (Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG). Entretanto, na base de dados do Banco de Preços do MS (BPS, 21/03/2013), o Governo do Estado do Ceará adquiriu diretamente pela Abbott 129.060 unidades de ampola de calcitriol de 1 µg em 26/03/2012 pelo valor de R\$ 11,14. O paricalcitol também foi adquirido pelo Governo do Estado do Ceará no quantitativo de 16.250 ampolas de 5 µg em 19/02/2013 e essa negociação foi feita com uma distribuidora, sendo o valor da ampola de paricalcitol foi R\$ 27,67.
- ✓ **Dose dos medicamentos:** foi utilizada a relação de dose entre calcitriol e paricalcitol 1:2, dose de bula, embora nos estudos tenham sido utilizadas as proporções de dose 1:3 e 1:4; no principal estudo randomizado para avaliar a eficácia do paricalcitol em relação ao calcitriol para indicação proposta, foi utilizada a relação 1:4 (Sprague, Llach *et al.*, 2003). Assim, será construído o cenário utilizando a proporção 1:3 com o objetivo de analisar a mudança na razão custo-efetividade e no impacto orçamentário.
- ✓ **Custos de hospitalização:** foram utilizados dois estudos como referência, Sesso *et al.* (2007) e Dobrez *et al.* (2004). O primeiro trata dos custos com os cuidados relativos à diálise, entretanto, não contempla a população especificamente com HPTS, e sim pacientes com insuficiência renal em estágio final. Não há menção do uso de calcitriol nesse estudo. O segundo avalia a relação entre os tratamentos de HPTS com calcitriol, paricalcitol e doxercalciferol e hospitalização. Assim, para definir dias de hospitalização para os pacientes em uso de paricalcitol, o demandante parte da informação de que o tempo médio de hospitalização do paciente em uso de calcitriol foi de 11.7 dias/ano, e cita como fonte dessa informação o estudo de Sesso *et al.* (2007). Entretanto, o estudo não faz nenhuma menção ao uso de calcitriol nos pacientes incluídos no estudo, o qual conclui que 11.7 dias foi a média de dias de hospitalização por paciente/ano com insuficiência renal crônica em hemodiálise. A partir dessa média, foi utilizado o estudo de Dobrez *et al.* (2004) para determinar que, com o uso de paricalcitol, haveria uma redução na hospitalização em 5.41 dias, com a média de dias de 6.29.
- ✓ **Custos diretos:** Para determinar os custos totais foram considerados os seguintes custos: medicamento, *follow-up* dos pacientes (exclusivamente custos com diálise), hospitalização cardiovascular, hospitalização por outras causas e paratireoidectomia. Custos diretos como consultas e exames laboratoriais não foram considerados. Assim, os custos totais considerando a taxa de desconto de 5% estão descritos na tabela 1.

ITEM	PARICALCITOL	CALCITRIOL	INCREMENTAL
Análogo da vitamina D	R\$ 16.482,07	R\$ 21.468,25	- R\$ 4.986,18
Follow-up dos pacientes (diálise)	R\$ 78.296,95	R\$ 68.006,67	R\$ 10.290,28
Hospitalização cardiovascular	R\$ 8.088,48	R\$ 11.550,16	- R\$ 3.461,68
Hospitalização outras causas	R\$ 5.922,41	R\$ 8.305,88	- R\$ 2.383,47
Paratireoidectomia	R\$ 9,94	R\$ 8,82	R\$ 1,12
Total	R\$ 108.799,85	R\$ 109.339,78	- R\$ 539,93

Tabela 1. Custos totais considerando a taxa de desconto.

- ✓ **Dados de efetividade:** Hospitalização (Dobrez *et al.* (2004), mortalidade (Censo SBN, 2009). Para demais informações sobre PTX e outros dados para estimar anos de vida ganhos não há a origem dos dados.
- ✓ **Razão custo-efetividade incremental:** a RCEI apresentada, expressa em termos de anos de vida salvos, foi de - R\$ 1.036,13 por ano de vida ganho (Quadro 8).

Considerando a taxa de desconto	Paricalcitol	Calcitriol	Incremental
Custo	R\$ 108.799,85	R\$ 109.339,78	-R\$ 539,93
Efetividade (anos de vida)	3,96	3,44	0,52
	-R\$ 1.036,13		
RCEI (anos de vida)	DOMINANTE		

Quadro 8. Razão custo-efetividade incremental considerando a taxa de desconto.

- ✓ **Análise de sensibilidade univariada:** as variáveis utilizadas foram redução do custo de medicação, *hazard ratio* (sobrevida de 12 meses) e custo de hospitalização. A redução do tempo de hospitalização foi citada com sendo avaliada, porém não foi apresentado esse resultado. O parâmetro que mais pode influenciar a RCEI é a razão de risco (*hazard ratio*), conforme mostra o diagrama de Tornado (figura 2). Entretanto as fontes de informações são muito frágeis.

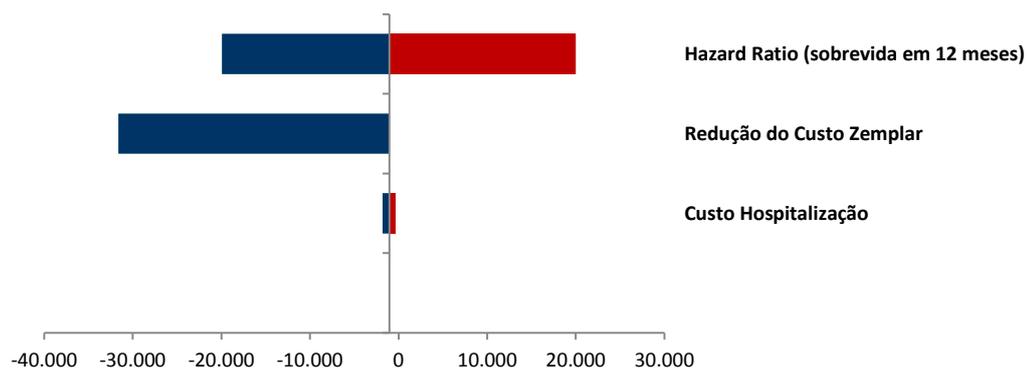


Figura 2. Diagrama de Tornado.

- ✓ **Análise de sensibilidade probabilística:** o paricalcitol se mostrou custo econômico em 57,7% das vezes e custo efetivo em 42,3% das vezes.

Considerando as limitações do estudo, foi realizada uma simulação dos possíveis cenários utilizando o modelo econômico apresentado pelo demandante, alterando o preço do medicamento, a proporção entre as doses e os dias de hospitalização. Os resultados estão apresentados na tabela 4, juntamente com a simulação do impacto orçamentário.

6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário para a substituição do calcitriol IV pelo paricalcitol IV em 100% dos pacientes com HPTS em diálise, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, num horizonte de tempo de cinco anos.

Foram considerados os dados apresentados no estudo de custo-efetividade para elaboração do impacto orçamentário, conforme tabela abaixo (tabelas 2 e 3).

Medicamento	Ampolas por ano	Custo unitário	Custo medicamento (CM)	Dias hospitalização	Custo da hospitalização (CH)	Custo por ano (CM+CH)
paricalcitol IV						
amp de 5 mcg/ml	156	R\$ 28,01	R\$ 4.370,23	6,29	449,65*	R\$ 4.819,88
calcitriol IV						
amp de 1 mcg/ml	468	R\$ 14,00	R\$ 6.553,64	11,7	R\$529,89**	R\$ 7.083,53

Tabela 2. Custo anual do tratamento com os medicamentos paricalcitol IV e calcitriol IV. * hospitalização até 8 dias: valor de R\$ 449,65; ** hospitalização até 8 dias (R\$ 449,65) mais 4 diárias de R\$ 20,06.

O demandante apresentou os dados do número de pacientes elegíveis a partir do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) de 2011 (Sesso, Lopes *et al.*, 2012). Segundo o censo, 91.314 pacientes estavam em diálise no Brasil em 2011, e 9.4% estariam em uso de calcitriol intravenoso. Com um crescimento estimado de 5,38% ao ano da população em diálise, a distribuição dos pacientes ficaria conforme tabela 3. Assim, o demandante conclui que, considerando 100% de substituição do calcitriol IV pelo paricalcitol IV, haveria economia para o SUS em torno de R\$ 114 milhões de reais em cinco anos.

Ano	População elegível	Paricacitol	Calcitriol	Diferença
2012	9.045,00	R\$ 43.595.811,68	R\$ 64.070.512,17	R\$ 20.474.700,49
2013	9.532,00	R\$ 45.943.093,08	R\$ 67.520.190,38	R\$ 21.577.097,30
2014	10.045,00	R\$ 48.415.691,35	R\$ 71.154.040,33	R\$ 22.738.348,97
2015	10.585,00	R\$ 51.018.426,38	R\$ 74.979.145,53	R\$ 23.960.719,15
2016	11.154,00	R\$ 53.760.937,92	R\$ 79.009.673,05	R\$ 25.248.735,14
2012-2016	50.361,00	R\$ 242.733.960,40	R\$ 356.733.561,46	R\$ 113.999.601,06

Tabela 3. Quantidade de pacientes elegíveis ao uso de paricalcitol intravenoso.

Foram realizadas alterações nos dados de entrada do estudo econômico e do impacto orçamentário apresentados pelo demandante para simulação dos possíveis cenários caso fosse considerado o preço do calcitriol que consta no Banco de Preço em Saúde, a proporção de 1:3 das doses de calcitriol e paricalcitol, e o aproveitamento da ampola de paricalcitol. Os resultados estão apresentados na tabela 4.

CENÁRIO 1 APRESENTADO PELO DEMANDANTE (Proporção de calcitriol:paricalcitol de 1:2)										
	Ampolas	Custo unitário	Custo medicamento	Dias hospitalização	Custo da hospitalização	Custo 1 ano	Economia por tratamento/ano	Economia em 5 anos	RCEI (anos de vida)	
	paricalcitol IV	156	R\$ 28,01	R\$ 4.370,23	6,29	R\$ 449,65	R\$ 4.819,88	R\$ 2.263,65	R\$ 113.999.601,06	-R\$ 1.036,13
	calcitriol IV	468	R\$ 14,00	R\$ 6.553,64	11,7	R\$ 529,89	R\$ 7.083,53			
CENÁRIO 2 (Preço do calcitriol IV com base no BPS)										
	Ampolas	Custo unitário	Custo medicamento	Dias hospitalização	Custo da hospitalização	Custo 1 ano	Economia por tratamento/ano	Economia em 5 anos	RCEI (anos de vida)	
	paricalcitol IV	156	R\$ 28,01	R\$ 4.370,23	6,29	R\$ 449,65	R\$ 4.819,88	R\$ 923,53	R\$ 46.509.910,61	R\$ 6.751,05
	calcitriol IV	468	R\$ 11,14	R\$ 5.213,52	11,7	R\$ 529,89	R\$ 5.743,41			
CENÁRIO 3 (Preço do calcitriol IV com base no BPS + Proporção de 1:3 com aproveitamento da ampola)										
	Ampolas	Custo unitário	Custo medicamento	Dias hospitalização	Custo da hospitalização	Custo 1 ano	Economia por tratamento/ano	Economia em 5 anos	RCEI (anos de vida)	
	paricalcitol IV	219	R\$ 28,01	R\$ 6.135,13	6,29	R\$ 449,65	R\$ 6.584,78	-R\$ 841,37	-R\$ 42.372.240,77	R\$ 20.039,88
	calcitriol IV	468	R\$ 11,14	R\$ 5.213,52	11,7	R\$ 529,89	R\$ 5.743,41			
CENÁRIO 4 (Preço do calcitriol IV com base no BPS + Proporção de 1:3 sem aproveitamento da ampola)										
	Ampolas	Custo unitário	Custo medicamento	Dias hospitalização	Custo da hospitalização	Custo 1 ano	Economia por tratamento/ano	Economia em 5 anos	RCEI (anos de vida)	
	paricalcitol IV	313	R\$ 28,01	R\$ 8.768,47	6,29	R\$ 449,65	R\$ 9.218,12	-R\$ 3.474,71	-R\$ 174.990.053,95	R\$ 39.017,42
	calcitriol IV	468	R\$ 11,14	R\$ 5.213,52	11,7	R\$ 529,89	R\$ 5.743,41			

Tabela 4. Simulação de cenários alterando os seguintes parâmetros: preço do calcitriol, proporção de 1:3 das doses de calcitriol e paricalcitol, respectivamente, e o aproveitamento da ampola de paricalcitol. BPS: Banco de Preço em Saúde; RCEI: razão custo-efetividade incremental.

7. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

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

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Novas gerações de análogos de vitamina D vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de reduzir os níveis de PTH, com pouco ou nenhum incremento nos níveis de cálcio e fósforo. Buscando esse benefício clínico adicional aos pacientes com HPTS, em 2012, a Sociedade Brasileira de Nefrologia solicitou a substituição do medicamento calcitriol intravenoso pelo paricalcitol intravenoso para tratamento e prevenção do HPTS associado à insuficiência renal crônica, entretanto, esse processo foi arquivado por não conformidade. Ainda em 2012, a Conitec recebeu mais três solicitações para essa incorporação, todas pela empresa Abbott. Apenas a terceira solicitação foi conforme, tratando-se da presente análise.

Dos estudos apresentados pela Abbott para suportar o uso do paricalcitol intravenoso para essa indicação, foram avaliados dois estudos clínicos randomizados e controlados, uma revisão sistemática e três estudos observacionais. Os dois estudos clínicos avaliaram o paricalcitol em comparação ao calcitriol no controle dos níveis de PTH, cálcio, fósforo e produto CaxP. O estudo de Sprague *et al.* (2003) incluiu 236 pacientes com HPTS em hemodiálise e, como resultado, observou que a redução em 50% nos níveis do PTH foi atingida na semana 15 com o uso de paricalcitol e na semana 23 com o uso de calcitriol. No geral, pacientes tratados com paricalcitol apresentaram um número menor de episódios de hipercalcemia e/ou elevação do produto CaxP comparados com os pacientes tratados com calcitriol, embora não tenha sido demonstrada diferença estatística entre os grupos em relação ao desfecho incidência única de hipercalcemia e/ou produto CaxP. A incidência de hiperfosfatemia foi comparável entre os dois grupos. No segundo estudo clínico, Lund *et al.* (2010) avaliou a absorção de cálcio, e, como resultado, observou que, embora a absorção tenha sido menor com o uso de paricalcitol, os níveis de Ca, P, PTH e produto CaxP não foram diferentes nos dois braços do estudo ao fim dos dois períodos analisados.

A revisão sistemática da Cochrane avaliou os efeitos dos compostos de vitamina D em desfechos clínicos, bioquímicos e ósseo em pessoas com doença renal crônica e em diálise. Foi incluída uma única publicação comparando calcitriol injetável com paricalcitol injetável, o estudo conduzido por Sprague *et al.* (2003). Não foram encontradas evidências de

superioridade dos novos compostos de vitamina D sobre os estabelecidos (calcitriol ou alfacalcidol) para nenhum desfecho avaliado nos estudos que os compararam diretamente, tanto para desfechos clínicos ou quanto aos níveis séricos de cálcio e fósforo. A revisão conclui que os novos compostos de vitamina D, incluindo o paricalcitol, não podem ser considerados superiores aos tratamentos existentes, pois não há informações suficientes para determinar o efeito menos calcêmico ou não calcêmico em relação ao calcitriol ou alfacalcidol.

Quanto aos estudos observacionais, o primeiro deles, Teng *et al.* (2003), trata-se de uma coorte para avaliar a taxa de sobrevida em pacientes em hemodiálise há longo tempo que receberam exclusivamente formulação injetável de análogo de vitamina D. Pacientes que receberam paricalcitol apresentaram vantagem estatisticamente significativa em sobrevida quando comparados àqueles que receberam calcitriol. Em 2006, Tentori *et al.* publicou outro estudo de coorte para avaliar a relação entre análogos de vitamina D (calcitriol, paricalcitol e doxercalciferol) e mortalidade. O risco de mortalidade por todas causas em modelos ajustados por valores laboratoriais foi diferente entre os grupos tratados com paricalcitol e calcitriol, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Dobrez *et al.* (2004) avaliou a relação entre hospitalização e os tratamentos de HPTS com calcitriol, paricalcitol e doxercalciferol. Na análise por intenção de tratar o grupo que iniciou o tratamento com paricalcitol teve 6.84 menos dias/ano hospitalização e 14% menos risco para hospitalização que o grupo calcitriol, embora os grupos tenham apresentado diferenças em parâmetros importantes na linha de base (sexo dos pacientes, níveis de PTH, presença de diabetes).

Em relação ao estudo econômico, considerando as informações apresentadas pelo demandante, a substituição do calcitriol intravenoso pelo paricalcitol intravenoso se mostrou custo-efetiva, sendo que, em cinco anos haveria uma economia de R\$ 114 milhões ao SUS. Entretanto, na simulação de cenários alterando o preço do calcitriol, proporção das doses e o aproveitamento da ampola de paricalcitol, a razão custo-efetividade incremental poderia chegar à R\$ 39 mil, e o impacto orçamentário em cinco anos à R\$ 175 milhões.

Muito embora as diretrizes internacional e nacional norteiem o tratamento de HPTS/DRC e DMO com base em objetivos terapêuticos relacionados aos parâmetros bioquímicos, alguns estudos abordam e relatam a grande dificuldade dos pacientes em atingir os quatro principais parâmetros simultaneamente (Fernández, 2013). Além disso, em 2011, foi publicada uma revisão sistemática que incluiu 47 estudos de coorte para avaliar as evidências para associação entre os níveis de fósforo, PTH e cálcio com os riscos de morte, mortalidade cardiovascular e eventos cardiovasculares não fatais em pacientes com DRC. A conclusão é que as evidências para associação entre os desfechos citados e níveis de PTH e cálcio são fracas,

enquanto que foi observada maior associação com os níveis de fósforo (Palmer, Hayen *et al.*, 2011) (Resultados principais do referido estudo no anexo I). Assim, o nível de PTH continua sendo um marcador substituto das complicações decorrentes do HPTS e distúrbio mineral ósseo associado. Idealmente, estudos adicionais deveriam ser realizados para confirmar vantagem em parâmetros clínicos com o uso de paricalcitol intravenoso em relação ao calcitriol intravenoso, tais como fratura, mortalidade, paratireoidectomia.

9. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 15ª reunião ordinária, recomendou a não incorporação ao SUS do medicamento paricalcitol intravenoso para tratamento e prevenção de HPTS associado à insuficiência renal crônica. Considerou-se que as evidências científicas apresentadas pelo demandante não são definitivas em termos da superioridade do paricalcitol intravenoso em relação ao calcitriol intravenoso na prevenção e tratamento de HPTS, de modo que o plenário da Conitec se manifestou contrário à solicitação do demandante para tal substituição. Porém, o plenário considera necessária a revisão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Osteodistrofia Renal e Hiperfosfatemia do MS, momento em que serão avaliados todos os medicamentos disponíveis no mercado para compor o algoritmo de tratamento de hiperparatireoidismo secundário e distúrbio mineral ósseo associados à doença renal crônica.

10. CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 406 contribuições na consulta pública sobre a incorporação do medicamento paricalcitol para tratamento e prevenção do HPTS associado à insuficiência renal crônica. Segue abaixo gráfico com a distribuição das contribuições de acordo com os tipos de instituições representadas pelos contribuintes e por estados (Gráficos 1 e 2).

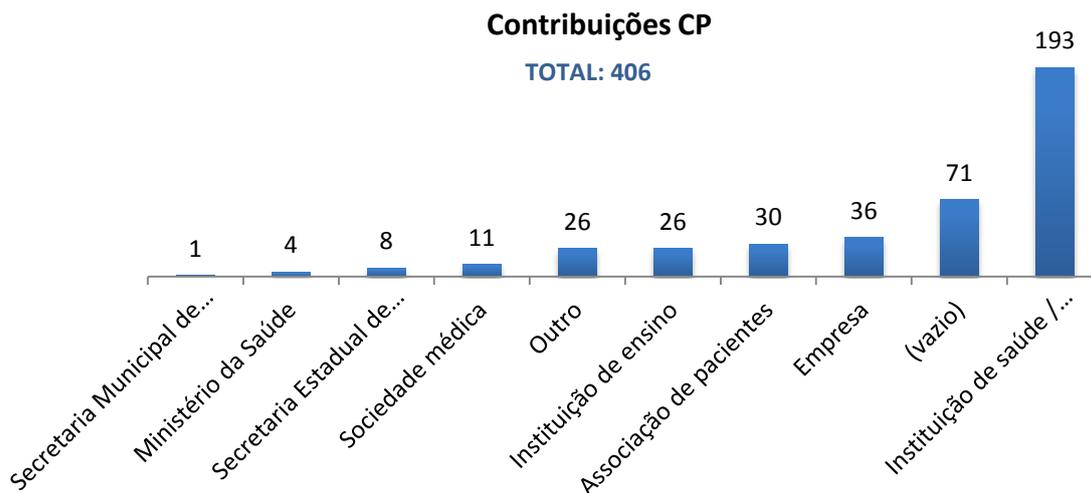


Gráfico 1. Distribuição de contribuições recebidas na consulta pública por tipo de instituição.



Gráfico 2. Distribuição de contribuições recebidas na consulta pública por estado.

Para realizar a análise das contribuições, as mesmas serão agrupadas de acordo com o tipo de atividade profissional (área de saúde/não médico, médico e outros profissionais/não declarado) e a contribuição do demandante (Gráfico 3).

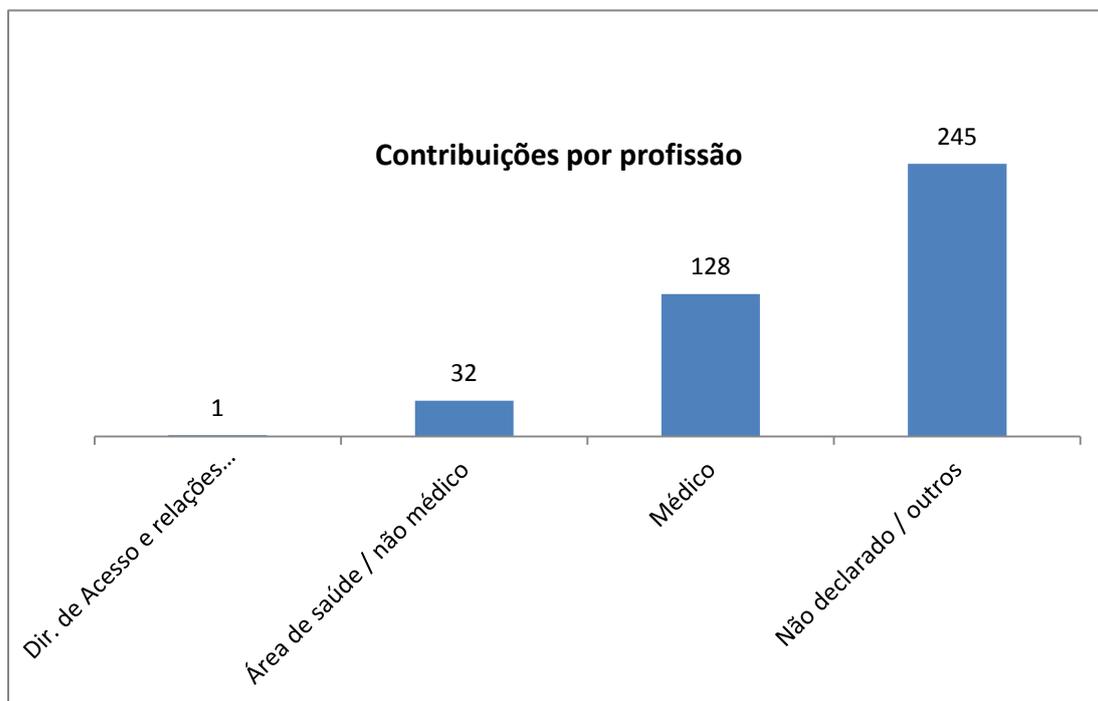


Gráfico 3. Distribuição de contribuições recebidas nas consultas públicas por tipo de profissão e pelo demandante.

Profissionais diversos da área de saúde

Dentre os profissionais da área de saúde não médicos foram recebidas 32 contribuições. De um modo geral, esses profissionais (Assistente Social, Nutricionista, Psicólogo, Enfermeiro, Biólogo, Auxiliar de Serviços de Saúde) relataram suas experiências no acompanhamento de pacientes com doença renal crônica, afirmando que, com o uso de paricalcitol, observaram melhora na resposta ao tratamento dos pacientes, com diminuição de complicações ósseas e melhora na qualidade de vida.

Duas contribuições trouxeram anexos para consulta pública. Um biólogo anexou um artigo que trata da fisiopatogenia do Hiperparatireoidismo secundário, porém não aborda o medicamento em questão. Uma enfermeira de São Paulo anexou um abaixo-assinado a favor da incorporação do paricalcitol com 32 assinaturas.

Outros profissionais / não declarado

Dentre os demais profissionais ou profissão não declarada, houve 245 contribuições, sendo 122 de pacientes. Foi recebida uma única contribuição favorável à análise e

recomendação da Conitec proveniente do Laboratório Bergamo, demandante da incorporação do cinalcalcete.

De um modo geral, os pacientes relataram que o medicamento é de fundamental importância aos pacientes renais crônicos, pois melhoram a qualidade de vida e minimizam os efeitos da doença óssea, a qual limita muito a vida dos pacientes. Afirmam que o paricalcitol representa uma importante alternativa para os casos em que a terapia com calcitriol não apresente efeito, e nesse caso seria inevitável a PTX, um procedimento agressivo, com risco e que conta com poucos especialistas para realizá-la no Brasil. Entretanto, nenhum paciente deu o seu próprio relato de melhora com o uso do paricalcitol.

A Associação dos Renais Crônicos e Transplantados do Pará anexou um abaixo-assinado com 252 assinaturas e a Associação dos Renais Crônicos de Caxias do Sul – RIMVIVER informou que possui um cadastro com mais de 480 pacientes e que muitos deles relatam que o uso do medicamento diminui as dores, e, conseqüentemente, melhora a qualidade de vida. Em alguns casos os exames laboratoriais voltaram aos parâmetros da normalidade e evitaram a cirurgia. Assim, solicitam que o paricalcitol seja incorporado ao SUS.

Seguem demais argumentos que justificariam a incorporação do paricalcitol intravenoso ao SUS de acordo com esse grupo analisado:

- dificuldade de tratamento do HPTS por cirurgia;
- controle do HPTS com menos efeitos colaterais que o calcitriol (principalmente, menos hipercalemia);
- alternativas para que o tratamento possa ser individualizado cada caso e não tratados todos de uma mesma maneira e com as mesmas drogas.

Médicos

Foram recebidas 128 contribuições dos médicos com relatos sobre a dificuldade de manejo dos pacientes em terapia de substituição renal com HPTS, sobretudo com o arsenal terapêutico e laboratorial atualmente disponível no SUS. Afirmam que já trataram pacientes com HPTS com paricalcitol e que obtiveram ótimos resultados, com uma rápida diminuição nos níveis de PTH. A grande vantagem do paricalcitol seria permitir o tratamento contínuo, sem interrupção devido a hipercalemia e/ou hiperfosfatemia ocasionada pelo calcitriol, já que o paricalcitol ocasiona menor incidência destas alterações. Além disso, o paricalcitol poderia diminuir a necessidade de realização de PTX, tendo benefício principalmente nos casos em que atualmente, na falha terapêutica, a única opção seria a cirurgia. Os médicos consideram essencial a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Osteodistrofia Renal e Hiperfosfatemia do Ministério da Saúde.

Seguem outros argumentos dos médicos que embasariam a incorporação do paricalcitol intravenoso no SUS:

- ✓ promove menos eventos hipercalcêmicos, menos alteração no produto CaxP, menor incidência de calcificações vasculares e deformidades ósseas;
- ✓ atuação na remodelação óssea, melhorando a formação óssea sem tanta interferência na reabsorção;
- ✓ melhora das dores ósseas, sintomas e qualidade de vida;
- ✓ redução de eventos cardiovasculares / mortalidade cardiovascular;
- ✓ redução de índices de internação e complicações;
- ✓ já é utilizado no tratamento de HPTS secundário em toda Europa e América.

Vários médicos afirmaram que os pacientes que usam calcitriol e demais medicamentos disponíveis pelo SUS e não conseguem reverter o quadro clínico de alterações bioquímicas, não têm disponível outra opção terapêutica além da PTX. Alguns pacientes ainda têm contraindicação para realização da cirurgia. Nesse cenário em que muitos pacientes precisam realizar a PTX, os médicos elencaram alguns pontos em que a situação dos pacientes seria mais agravada ainda pela dificuldade em se conseguir se operado, sendo que se estima uma fila de espera em torno de 2 anos. Seguem outras considerações sobre a PTX:

PTX não está disponível em quantidade suficiente no SUS, sendo que poucos centros realizam a PTX no Brasil;

- ✓ procedimento invasivo, de risco não desprezível e com resultado variável;
- ✓ não há profissionais suficientes para realizar PTX no SUS;
- ✓ estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP mostrou que os pacientes que não conseguem ser operados rapidamente apresentam um risco de morte 4 vezes maior do que aqueles que fazem a paratireoidectomia.

Vários médicos anexaram o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tratamento do Hiperparatireoidismo Secundário em Pacientes com DRC da Sociedade Brasileira de Nefrologia”, qual preconiza uso do paricalcitol de modo não restrito aos pacientes com HPTS e em hemodiálise. Também foi incluído na consulta pública o documento “Tratamento do Hiperparatireoidismo Secundário Papel das Novas Medicções e Protocolo de Uso Sugerido Visão da Sociedade Paranaense de Nefrologia”. Os dois protocolos serão avaliados para revisão dos PCDTs do MS referente ao HPTS. Foram incluídos outros estudos/artigos, porém nenhum que abordasse especificamente o uso do paricalcitol em pacientes com HPTS, estágio 5 da doença renal crônica.

Empresa Abbott

Sobre as considerações da empresa Abbott, segue tabela com avaliação da Conitec (Tabela 5).

Relatório da Conitec	Contribuição da empresa	Avaliação da Conitec
<p>Evidências científicas</p> <p>As evidências científicas apresentadas pelo demandante não são definitivas em termos da superioridade do paricalcitol em comparação ao calcitriol no tratamento de HPTS.</p>	<p>1. O demandante solicita que as evidências científicas expostas sejam reavaliadas, levando-se em consideração que a análise farmacoeconômica de substituição de calcitriol intravenoso por paricalcitol IV mostra-se custo-efetiva e que todos os estudos clínicos apresentados, se não definitivos, sugerem superioridade de paricalcitol em relação a calcitriol IV, em linha com estudos pré-clínicos.</p> <p>2. A empresa solicita que o estudo de Mittman et al. seja considerado na análise da Conitec, visto que o mesmo não foi avaliado em função do desenho do estudo (não randomizado e sem braço comparador).</p>	<p>1. A empresa descreve os estudos de Sprague 2003, Teng 2003, Dobrez 2004 e Tentori 2006. Todos foram avaliados pela Conitec e a empresa não traz nenhuma consideração nova.</p> <p>2. Mittman et al. avaliou pacientes em uso de calcitriol pelo menos há um ano e que passaram a receber paricalcitol por no mínimo um ano. Como resultado houve mais descontinuação do tratamento com calcitriol, mas como os dados sobre o calcitriol são retrospectivos, não foi possível se precisar os motivos reais dessa descontinuação.</p>
<p>Dose dos medicamentos</p> <p>Foi utilizada a relação de dose entre calcitriol e paricalcitol 1:2, dose de bula, embora nos estudos tenham sido utilizadas as proporções de dose 1:3 e 1:4; no principal estudo randomizado para avaliar a eficácia do paricalcitol em relação ao calcitriol para indicação proposta, foi utilizada a relação 1:4 (Sprague, Llach et al., 2003). Assim, será construído o cenário utilizando a proporção 1:3 com o objetivo de analisar a mudança na razão custo-efetividade e no impacto orçamentário.</p>	<p>Dose média de manutenção, por dia, para uma droga utilizada para sua indicação principal em adultos (1µg calcitriol/dia; 2µg paricalcitol/dia, para o tratamento de HPTS). Estas doses são definidas pela OMS a partir da revisão de dados de uso de terapia de manutenção para sua indicação principal em vários países.</p> <p>Em contrapartida, as doses reportadas em estudos clínicos (1:3 ou 1:4) e utilizadas na avaliação da CONITEC, são doses de conversão, isto é, utilizadas para cálculo de doses iniciais de paricalcitol e, por isso, não refletem as doses de manutenção da droga.</p>	<p>A Conitec simulou possíveis cenários caso a proporção das doses fosse aquela utilizada nos estudos apresentados à Conitec.</p> <p>Na submissão para reembolso do paricalcitol intravenoso realizada pela Abbott na agência da Escócia (<i>Scottish Medicines Consortium</i>) a proporção entre as doses utilizadas foi de 1:3.</p>
<p>Aproveitamento de ampola</p>	<p>Referente ao questionamento do aproveitamento de ampola, o demandante opta por uma abordagem de acordo com as normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA, que dita que o uso</p>	<p>Na avaliação da Conitec não foi realizado nenhum questionamento sobre não aproveitamento da ampola.</p>

<p>Preço dos medicamentos</p> <p>Para o paricalcitol foi considerado o valor de R\$ 28,01 a ampola com 5 µg (preço proposto pelo demandante) e R\$ 14,00 para o calcitriol 1 µg (PMVG). Entretanto, na base de dados do Banco de Preços do MS (BPS, 21/03/2013), o Governo do Estado do Ceará adquiriu diretamente pela Abbott 129.060 unidades de ampola de calcitriol de 1 µg em 26/03/2012 pelo valor de R\$ 11,14. O paricalcitol também foi adquirido pelo Governo do Estado do Ceará no quantitativo de 16.250 ampolas de 5 µg em 19/02/2013 e essa negociação foi feita com uma distribuidora, sendo o valor da ampola de paricalcitol foi R\$ 27,67.</p>	<p>da medicação deve estar em linha com a bula aprovada na agência.</p> <p>A demandante utiliza em seu dossiê o PMVG, para calcitriol e paricalcitol visando a equidade na análise. Na análise da CONITEC, há uma comparação entre o calcitriol com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) e isenção fiscal de ICMS (18%). Enquanto o preço do paricalcitol, tem aplicação do CAP, sem a isenção fiscal.</p>	<p>De fato, o preço do calcitriol adquirido pelo Governo do Ceará de R\$ 11,14 já está com isenção do ICMS e o paricalcitol não (R\$ 27,67). Caso o paricalcitol estivesse com isenção, seu valor sairia por R\$ 22,68 (adquirido de uma distribuidora), valor inferior ao ofertado na presente solicitação (R\$ 23,59 já com a isenção do ICMS).</p> <p>Na submissão, a empresa apresentou os preços do paricalcitol IV e calcitriol IV como sendo o PMVG, R\$ 28,01 e R\$ 14,00, respectivamente. No entanto, conforme tabela 6, o PMVG referente ao ano de 2012 para o calcitriol foi de R\$ 11,48 (Tabela 6).</p>
<p>Incorporação em outros países</p> <p>A incorporação do paricalcitol foi pesquisada nos seguintes países: Inglaterra, Escócia, Austrália e Canadá. A Austrália e a Escócia não recomendam o reembolso do medicamento e, em relação à Inglaterra e ao Canadá, não foi encontrada a informação sobre reembolso.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Na Austrália, o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) analisou o paricalcitol, entre 2007 e 2009, como uma alternativa para calcitriol em pacientes com doença renal terminal. Uma importante diferença é que esta análise focou na apresentação via ORAL e não IV. Ainda, na submissão ao PBAC não houve a submissão de um modelo econômico, e aqui nesta proposta à CONITEC, há um modelo econômico de custo efetividade. 2. A Scottish Medicines Consortium (SMC), que representa a Escócia, também analisou o paricalcitol em apresentação oral (cápsulas), como dito acima, no Brasil não temos essa apresentação e logo não se aplica à nossa realidade. 3. A AMSW (All Wales Medicines Strategy Group), que representa o NHS, na Inglaterra, também analisou paricalcitol em apresentação oral (cápsulas). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Em 2007 e em 2009 a PBAC (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>) avaliou e rejeitou a solicitação de incorporação do paricalcitol IV e oral na Austrália, concluindo, pela avaliação dos mesmos estudos apresentados pela Abbott à Conitec, que, as evidências de superioridade do paricalcitol sobre o calcitriol são insuficientes (Figura 3). 2. A Escócia também avaliou o paricalcitol intravenoso e recomendou a não incorporação desse medicamento, concluindo que os benefícios e efeitos adversos são similares aos de outros análogos de vitamina D (Figura 4). 3. Quanto à A AMSW (All Wales Medicines Strategy Group), a Conitec não fez nenhuma referência, justamente por ter sido realizada avaliação da apresentação oral por essa agência.

<p>Duração de cada ciclo Modelos de Markov: estados de transição em que os pacientes com HTPS/DRC/HD submetidos ao tratamento (paricalcitol ou calcitriol) poderiam evoluir para condições como paratireoidectomia, hospitalização ou morte. Não foi apresentado o prazo de cada ciclo. Além disso, a partir da paratireoidectomia poderia haver evolução para hospitalização e morte, e essas transições não foram descritas.</p>	<p>Apesar da descrição de ciclo não ter sido incluída no documento de submissão inicial, os pacientes entraram no modelo com hiperparatireoidismo secundário em diálise e receberam tratamento para controle da doença com paricalcitol ou calcitriol. A demandante considerou ciclos anuais, ao final dos quais o estado de saúde dos pacientes era reavaliado. Os pacientes em tratamento poderiam sofrer uma hospitalização cardiovascular ou por outras causas (infecção, inflamação não infecciosa ou complicação no sítio de acesso), ser submetido à paratireoidectomia, morrer do evento cardiovascular ou morrer por outra causa.</p>	<p>Como no documento de submissão não havia a informação sobre a duração do ciclo, a mesma não pôde ser avaliada.</p>
<p>Custos com follow up Custos diretos: Para determinar os custos totais foram considerados os seguintes custos: medicamento, follow-up dos pacientes (exclusivamente custos com diálise), Hospitalização por causa CV, hospitalização por outras causas e paratireoidectomia. Custos diretos como consultas e exames laboratoriais não foram considerados.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - O código SIGTAP (03.05.02.005-6) para hospitalização contempla os Serviço Hospitalar e Serviço Profissional - O código SIGTAP para custo por dia adicional (08.02.01.019-9) contempla Serviço Hospitalar e Serviço Profissional - custos de consultas e exames não diferem entre os dois tipos de tratamento proposto 	<p>Foi considerado apenas o custo da diálise no <i>follow up</i> (Hemodiálise - 03.05.01.010-7) o qual contempla apenas o serviço ambulatorial. Não foram consideradas consultas e exames para acompanhamento dos pacientes.</p>
<p>Evidências A busca apenas no Pubmed não permite concluir que foram incluídas as melhores evidências disponíveis.</p>	<p>Optamos por relatar essa base, MEDLINE/PUBMED por ser a mais conhecida. Uma consulta nas outras bases de dados (resultaram nas mesmas referências descritas no dossier. E como explicitado na página 24 do dossier, a própria avaliação da CONITEC declara que: “Após análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC não considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. Assim, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório”.</p>	<p>Essa consideração da Conitec sobre a busca no Pubmed por evidências foi relacionada ao estudo de custo-efetividade. A empresa coloca que a Conitec não considerou relevante nova busca na literatura por artigos científicos, entretanto essa consideração foi feita em relação às evidências clínicas e não em relação aos estudos econômicos. A empresa elenca os estudos econômicos encontrados, porém, quando realizou seu estudo de custo-efetividade foram utilizadas outras referências.</p>
<p>Efetividade e análise de sensibilidade Dados de efetividade: Hospitalização (Dobrez et</p>	<p>Referências constam no modelo excel: - PTX : Sesso et al. 2007</p>	<p>De fato a referência sobre “anos de vida ganhos” constava na planilha excel.</p>

<p>al.. (2004), mortalidade (Censo SBN, 2009). Para demais informações sobre PTX e outros dados para estimar anos de vida ganhos não há a origem dos dados.</p>	<p>- Anos de vida ganhos: Teng et al. 2003</p>	
<p>Origem dos dados de efetividade As fontes de informações são muito frágeis.</p>	<p>As fontes de informações são robustas, uma vez que as referências são de revistas conceituadas na área e de alto fator de impacto.</p>	<p>As fontes são frágeis para suportar as extrapolações, e, não pelo impacto da revista ou qualidade dos estudos. Como exemplo, o estudo de Sesso et al. (2007) usado para determinar dias de hospitalização de pacientes com HPTS/DRC em uso de calcitriol. O estudo aborda custos com os cuidados relativos à diálise e não faz nenhuma menção ao uso de calcitriol.</p>

Tabela 5. Avaliação pela Conitec das contribuições encaminhadas pela empresa Abbott.

	PF (ICMS 18%)	PMVG (ICMS 18%)	PMVG / ampola	Data Atualização
Calcijex (calcitriol)- 1 mcg/ml sol inj cx 3 amp vd amb x 1 ml	R\$ 44,09	R\$ 34,45	R\$ 11,48	17/04/2012
	R\$ 45,27	R\$ 35,37	R\$ 11,79	15/04/2013
Zemplar (paricalcitol)- 5,0 mcg/ml sol inj ct 5 amp vd inc x 1 ml	R\$ 179,28	R\$ 140,07	R\$ 28,01	17/04/2012
	R\$ 184,11	R\$ 143,85	R\$ 28,77	15/04/2013

Tabela 6. Preços do paricalcitol e calcitriol de acordo com a Câmara dos Medicamentos.

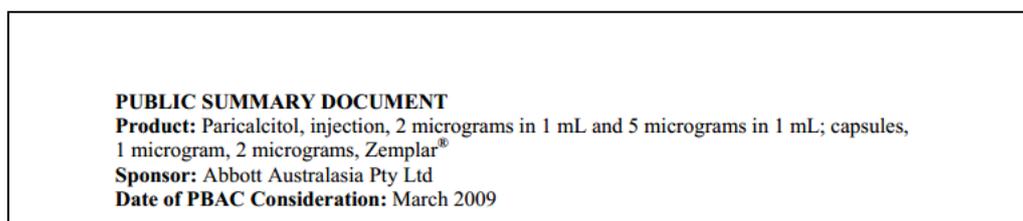


Figura 3. Avaliação do paricalcitol intravenoso pelo PBAC.

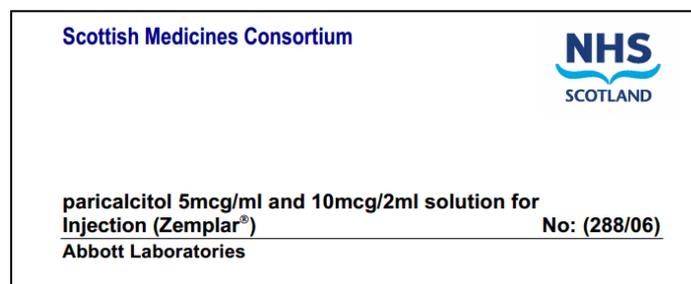


Figura 4. Avaliação do paricalcitol intravenoso pela agência de avaliação de tecnologias da Escócia.

As contribuições advindas da consulta pública foram avaliadas, apresentadas e discutidas pelo plenário da Conitec, sendo que, não houve alteração sobre a conclusão da análise de solicitação de incorporação ao SUS do paricalcitol intravenoso em substituição ao calcitriol intravenoso para tratamento e prevenção do hiperparatireoidismo secundário associado à insuficiência renal crônica. O plenário, reforçou novamente, que, considera necessária a revisão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Osteodistrofia Renal e Hiperfosfatemia do MS.

11. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 17ª reunião do plenário do dia 04/07/2013 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação ao SUS do medicamento paricalcitol intravenoso em substituição ao calcitriol intravenoso para tratamento e prevenção do hiperparatireoidismo secundário associado à insuficiência renal crônica.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 58/2013.

12. DECISÃO FINAL

PORTARIA Nº 41, DE 23 DE AGOSTO DE 2013

Decisão de não incorporar o medicamento paricalcitol em substituição ao calcitriol intravenoso, conforme proposta da empresa, para o tratamento e prevenção do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) associado à insuficiência renal crônica no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º - Fica não incorporado o medicamento paricalcitol em substituição ao calcitriol intravenoso, conforme proposta da empresa, para o tratamento e prevenção do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) associado à insuficiência renal crônica no SUS.

Art. 2º- O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre esse medicamento estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611

Art. 3º- A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: DOU nº 164 de 26 de agosto de 2013, pág. 52.

13. REFERÊNCIAS

BRANCACCIO, D.; BOMMER, J.; COYNE, D. Vitamin D receptor activator selectivity in the treatment of secondary hyperparathyroidism: understanding the differences among therapies. In: (Ed.). **Drugs**. New Zealand, v.67, p.1981-98, 2007.

BRASIL(a), Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 225, de 10 de maio de 2010: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica.

BRASIL(b), Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 69, de 11 de fevereiro de 2010: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Osteodistrofia Renal.

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

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

DE FRANCISCO, A. L. Secondary hyperparathyroidism: review of the disease and its treatment. In: (Ed.). **Clin Ther**. United States, v.26, p.1976-93, 2004.

DOBREZ, D. G. et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. **Nephrol Dial Transplant**, v. 19, n. 5, p. 1174-81, May 2004.

DRUEKE, T. B.; LANDAIS, P. Paricalcitol for treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD patients. In: (Ed.). **Am J Kidney Dis**. United States, v.47, p.1083, 2006. Author reply 1083-4.

FERNANDEZ, E. Are the K/DOQI objectives for bone mineral alterations in stage 3-5 chronic kidney disease patients unreachable or inadequate? **Nefrologia**, v. 33, n. 1, p. 1-6, Jan 18 2013.

FERREIRA, A. Diagnóstico Clínico e Laboratorial do Hiperparatireoidismo Secundário. **J Bras Nefrol**, Brasil, v.30 Supl 1, p.S11-7, 2008.

GUEIROS, J. E. et al. Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica: Prevenção e Tratamento do Hiperparatireoidismo Secundário na DRC. **J Bras Nefrol**, Brasil, v. 33, Supl 1, p.S1-6, 2011.

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.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, C. K. D. M. B. D. W. G. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). In: (Ed.). **Kidney Int Suppl**. United States, p.S1-130, 2009.

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

LUND, R. J. et al. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. In: (Ed.). **Am J Nephrol**. Switzerland: Basel., v.31, p.165-70, 2010.

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.

MARTIN, K. J.; GONZALEZ, E. A. Long-term management of CKD-mineral and bone disorder. **Am J Kidney Dis**, v. 60, n. 2, p. 308-15, Aug 2012.

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

MOE, S.; DRÜEKE, T.; CUNNINGHAM, J. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). In: (Ed.). **Kidney Int**. United States, v.69, p.1945-53, 2006.

NEVES, L. C. et al. O Hiperparatireoidismo Secundário e a Doença Cardiovascular na Doença Renal Crônica. **J Bras Nefrol**, Brasil, v. 30, Supl.1-1, p.S18-22, 2008.

NIGWEKAR, S. U.; BHAN, I.; THADHANI, R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. In: (Ed.). **Am J Kidney Dis**. United States: Inc. Published by Elsevier Inc, v.60, p.139-56, 2012.

OLIVEIRA, R. B. et al. Situação do hiperparatireoidismo secundário autônomo no Brasil: dados do censo brasileiro de paratireoidectomia. **J Bras Nefrol**, Brasil, v. 33, n. 4, p. 457-462, 2011.

PALMER, S. C.; HAYEN, A.; MACASKILL, .; PELLEGRINI, F.; CRAIG, J. C.; ELDER, G. J.; STRIPPOLI, G. F. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. In: (Ed.). **JAMA**. United States, v.305, p.1119-27, 2011.

PALMER, S. C. et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Issue 3, 2013.

SAMPAIO, E.A.; LUGON, J.R.; BARRETO, F.C. Fisiopatologia do Hiperparatireoidismo Secundário. **J Bras Nefrol**, Brasil, v. 30, Supl.1-1, p.S6-10, 2008.

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

SESSO, R. et al. Diálise crônica no Brasil - Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2011. **J Bras Nefrol**, Brasil, v. 34, n. 3, p.272-277, 2012.

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

SPRAGUE, S. M. et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. In: (Ed.). **Kidney Int**. United States, v.63, p.1483-90, 2003.

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

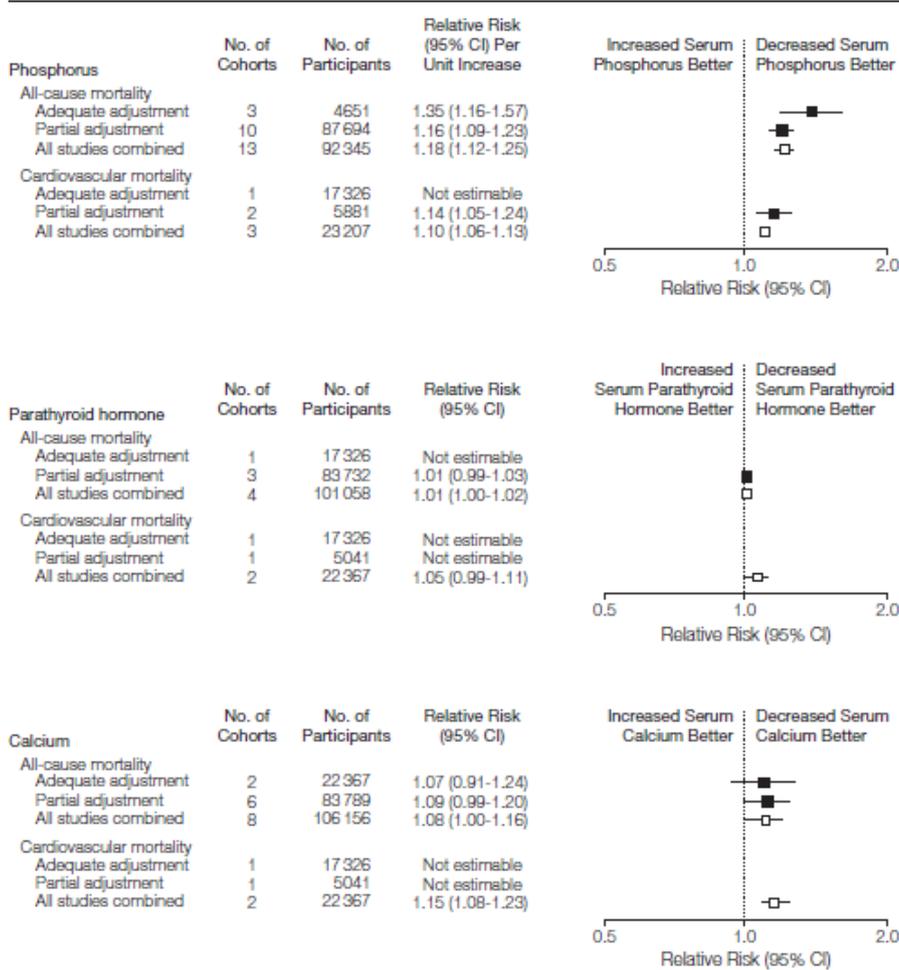
TENTORI, F. et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. **Kidney Int**, v. 70, n. 10, p. 1858-65, Nov 2006.

TORREGROSA, J. V. et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). **Nefrologia**, v. 31 Suppl 1, p. 3-32, 2011.

14. ANEXO

Resultados do estudo de Palmer *et al.* (Palmer, Hayen *et al.*, 2011).

Figure 3. Summary Estimates for Risks of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality Associated With Levels of Serum Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Calcium



Risks of all-cause mortality, cardiovascular mortality, and nonfatal cardiovascular events are shown per 1-mg/dL increase in serum levels of phosphorus, 100-pg/mL increase in serum parathyroid hormone, and 1-mg/dL increase in serum calcium. Summary estimates are not reported when only a single cohort contributed data. CI indicates confidence interval.