



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 755

Carbonato de Sevelamer en la insuficiencia renal crónica en pacientes con hiperfosfatemia no respondedora a quelantes calcicos

Evidencia

- ☐ Alta
- ☐ Moderada
- ☒ Baja
- ☐ Muy baja / Nula

Beneficio neto

- ☒ Mayor
- ☐ Considerable
- ☐ Menor
- ☐ Marginal/Nulo/Incierto

**Costo-efectividad e
impacto presupuestario**

- ☐ Favorable
- ☒ Incierto
- ☐ No favorable



La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad sugiere que el uso de carbonato de sevelamer reduciría la mortalidad por todas las causas a corto plazo, y disminuiría la hiperfosfatemia en pacientes que requieren reemplazo de la función renal y que no han respondido a terapia con quelantes calcicos.

Evidencia de muy baja calidad no permite establecer el efecto sobre la mortalidad cardiovascular ni que alguno de los quelantes de fósforo sea superior a alternativas en cuanto a disminuir los niveles de fósforo o presentar menor frecuencia de efectos adversos como constipación o intolerancia digestiva.

Las distintas guías de práctica clínica relevadas, como la guía KDIGO, así como otras latinoamericanas y argentinas recomiendan en forma genérica el uso de quelantes no calcicos en alguna de las siguientes situaciones: pacientes que hubieren alcanzado dosis máximas de quelante calcico con niveles de fósforo no controlado; pacientes con calcemia corregida mayor de 10 mg/dL a pesar de estar dializando con un calcio de 2,5 mEq/L; pacientes con una hiperfosfatemia persistente y sostenida mayor o igual a 6,5 mg/dL; pacientes con calcificaciones vasculares y/o calcifilaxis. En pacientes en estadios pre-dialíticos sólo debería indicarse en el caso de hiperfosfatemia progresiva o persistente por más de tres meses que no responde, y no para prevenir hiperfosfatemia.

Diversos financiadores de salud estadounidenses, europeos, latinoamericanos y argentinos cubren el carbonato de sevelamer para el tratamiento de hiperfosfatemia sin establecer criterios definidos en algunos casos y en otros según las recomendaciones de distintas guías de práctica clínica.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Mengarelli C, Bardach Ariel, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A. **Carbonato de sevelamer para el control de la hiperfosfatemia en la insuficiencia renal crónica**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 755, Buenos Aires, Argentina. Marzo 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

SEVELAMER CARBONATE TO CONTROL HYPERPHOSPHATEMIA IN CHRONIC KIDNEY FAILURE

CONCLUSIONS

Low-quality evidence suggests that the use of sevelamer carbonate might reduce all-cause mortality, and decrease hyperphosphatemia in patients requiring kidney function replacement, and who have not responded to calcium binder therapy.

Very low-quality evidence does not allow to determine the effect on cardiovascular mortality or if any of the phosphorus binders is superior to alternatives in terms of reducing phosphorus levels or less frequent adverse effects such as constipation or digestive intolerance.

Different clinical practice guidelines consulted, such as the KDIGO guidelines, as well as other Latin American and Argentinian guidelines generically recommend the use of non-calcium-containing binders in the following situations: a) patients who have reached maximum doses of calcium binder with uncontrolled phosphorus levels; b) patients with corrected calcemia higher than 10 mg/dL despite receiving dialysis with calcium 2.5 mEq/L; c) patients with persistent and sustained hyperphosphatemia higher or equal to 6.5 mg/dL; d) patients with vascular calcifications and e) calciphylaxis. In pre-dialysis patients, it should only be indicated in case of progressive hyperphosphatemia or unresponsive and persisting for more than three months, but not to prevent hyperphosphatemia.

Several US, European, Latin American and Argentinian health funders cover sevelamer carbonate for the treatment of hyperphosphatemia, but with non-defined criteria in some cases and, in other cases, following the recommendations of several clinical practice guidelines.

To cite this document in English: Mengarelli C, Bardach Ariel, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Sevelamer Carbonate to control hyperphosphatemia in chronic kidney fail*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 755 Buenos Aires, Argentina. March 2020. ISSN 1668-2793.

1. Contexto clínico

La enfermedad renal crónica (ERC) se asocia a una elevada morbilidad; siendo las patologías cardiovasculares una de las causas más importante de muerte sumado a la existencia de múltiples factores de riesgo no clásicos inherentes a la propia enfermedad, como la anemia, albuminuria, inflamación, estrés oxidativo, malnutrición, entre otros. Las alteraciones del metabolismo óseo-mineral hoy en día son consideradas un componente importante de estos factores de riesgo cardiovascular no tradicionales en los pacientes con ERC.¹

La hiperfosfatemia y el aumento de factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23) son los parámetros más importantes, por encima incluso de la hormona paratiroidea (PTH), calcio plasmático (CA) o fosfatasa alcalina (FAL) que se asocian a la mortalidad de pacientes dializados.¹

El exceso de fósforo (P) es un estímulo directo para inducir hiperparatiroidismo secundario (HPS) bloqueando todos los mecanismos contrarreguladores y además está relacionado con otros efectos extraóseos como en las calcificaciones vasculares.¹ Se trata de una complicación muy frecuente en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal. Entre el 37 % y 42 % de los pacientes en terapia sustitutiva renal presentan valores de fósforo plasmático mayores a 5,5 mg/dl (valor normal 2,7 – 5 mg/dl).^{2 3} Su primera línea de tratamiento es la diálisis más una dieta hipofosfatémica. La dieta hipofosfatémica casi siempre lo es también hipoproteica, lo que hace que a largo plazo sea difícil su cumplimiento, sumado al fósforo oculto en alimentos procesados y excipientes de medicamentos por lo que se suele pasar a una segunda línea de tratamiento.³

La segunda línea de tratamiento son los fármacos quelantes de fósforo. Existen distintos tipos de quelantes de fósforo: con cationes de calcio (carbonato o acetato), con cationes de magnesio, metales pesados (aluminio y lantano), inhibidores bomba Na/P (colestilan, nicotidamina), con hierro y los polímeros no absorbibles (carbonato de sevelamer).²

Todos estos quelantes son efectivos para reducir la absorción de fósforo a nivel intestinal, pero difieren en su perfil de efectos beneficiosos y adversos. Los quelantes de fósforo que contienen aluminio son muy eficaces pero su uso se ha asociado a toxicidad del sistema nervioso central, anemia microcítica y osteomalacia en pacientes en diálisis; deben usarse por cortos períodos. Los que contienen magnesio pueden producir diarrea e hipermagnesemia. Los quelantes cálcicos aumentan la carga corporal de calcio, con hipercalcemia asociada y calcificación vascular, aortica, de válvulas cardíacas y tejidos blandos.^{4 3}

El clorhidrato de sevelamer produce acidosis metabólica que induce agravamiento de la enfermedad ósea renal y fue sustituido por el carbonato de sevelamer.³ Se postula el uso de este último como quelante de fósforo en pacientes con enfermedad renal crónica para controlar los niveles de fósforo plasmático y reducir el riesgo cardiovascular por calcificaciones vasculares en pacientes que no se controlan adecuadamente con los escalones terapéuticos previos (medidas generales y primera línea).

2. Tecnología

El carbonato sevelamer es una molécula con numerosas aminas separadas por un carbono del esqueleto del polímero que se cargan parcialmente de protones en el estómago. Estas aminas protonadas se unen en el intestino a iones con carga negativa como el fósforo de la dieta disminuyendo así la absorción del mismo.⁵

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*)⁶ en el año 2009 aprobó el uso de carbonato de sevelamer (Renvela) para pacientes adultos en diálisis con hiperfosfatemia.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*)⁷ en el año 2009 aprobó en uso de sevelamer en pacientes adultos en diálisis y en niños mayores de 6 años y adultos con ERC con hiperfosfatemia.

Esta molécula fue aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en el año 2010 para pacientes adultos con ERC, siendo la molécula original de la empresa farmacéutica Genzyme/Sanofi. Tiene dos presentaciones polvo para suspensión oral, sobres de 2,4 gr y comprimidos de 800 mg. La dosis recomendada depende de los niveles de P (2,4 a 4,8), se administra por vía oral dividida en tres tomas al día con las comidas.⁵ La Disposición 0460 del 2014 realizada por ANMAT extendió la indicación a pacientes en pre-diálisis.⁸

La ANMAT Argentina en el año 2012 (para la compañía Bago)⁹ y año 2017 (para Tuteur)¹⁰ aprobó dos medicamentos genéricos del sevelamer cuya formulación consiste en comprimidos de 800 mg.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de carbonato de sevelamer para control de hiperfosfatemia en la insuficiencia renal crónica.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes adultos con enfermedad renal crónica que fallaron a medidas dialíticas, dieta y/o primera línea de tratamiento con quelantes cálcicos
Intervención	Carbonato de Sevelamer
Comparador	Quelantes cálcicos Y/O Quelantes sin calcio (lantano, nicotinamida, hierro, aluminio, calcio con magnesio, colestiramina)
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida global, mortalidad cardiovascular, reducción de calcificaciones cardiovasculares, mejoría de parámetros metabolismo calcio fósforo. Seguridad: incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron dos RS, tres GPC, dos evaluaciones económicas y 14 informes de políticas de cobertura para el uso de carbonato de sevelamer en hiperfosfatemia para ERC.

5.1 Eficacia y seguridad

Ruospo y col publicaron una actualización de una RS Cochrane (2018) sobre el uso de ligandos de fósforo en la ERC (pre-diálisis y diálisis).⁴ Incluyeron ECAs publicados hasta el año 2017. El objetivo fue comparar todos los ligandos del fósforo cálcicos y no cálcicos entre sí y evaluar los beneficios y riesgos de cada ligando en disminución de niveles de fósforo plasmático, morbilidad cardiovascular y musculo-esquelética, hospitalizaciones y mortalidad por todas las causas y cardiovascular. En la tabla 2 se resumen los resultados. Los ECAs incluidos no eran de adecuada calidad con tamaños muestrales chicos, con cortos tiempos de seguimiento (medias entre 3 meses: rango 2- 36 meses) como para evaluación de resultados como mortalidad e incidencia de calcificaciones vasculares. Los meta-análisis realizados mostraron alta heterogeneidad entre estudios en la mayoría de los puntos finales evaluados.

En el grupo de pacientes pre-diálisis, el carbonato de sevelamer no redujo la mortalidad por todas las causas, si bien redujo levemente los niveles de fósforo plasmático versus placebo. En pacientes en hemodiálisis su administración redujo la mortalidad por todas las causas (estadísticamente significativo versus quelantes cálcicos) y mortalidad cardiovascular (no estadísticamente significativo) cuando se comparó con quelantes cálcicos no disminuyó los niveles de fósforo plasmático, pero sí los niveles de calcio plasmático.

Los estudios que se incluyeron no mostraron que alguno de los quelantes de fósforo sea superior en disminuir los niveles de fósforo cuando se comparan entre sí y ni que presenten menos eventos adversos como intolerancia digestiva y constipación.

Tabla 2. Comparación de carbonato de sevelamer vs otros ligados de fósforo

SEVELAMER Vs	EcAs /N	ERC /G	Tiempo Seguimiento meses	Muerte Global RR (IC95%)	Muerte CV RR (IC95%)	Hospitalización	Calcificación CV	MOM
PLACEBO	7/667	PREHD	3(2-24)	2,16 (0,20-22,8)	No evaluada	efectos inciertos o inestimables	efectos inciertos o inestimables	Reduce nivel fósforo (0,28 mg/dl – r:0,94-0,99)
Calcio	30/5424	HD	5,5 (1,8-24)	0,53 (0,30-,91) Baja certeza	0,45 (0,11-1,77) Baja certeza	Efectos inciertos o inestimables	Efectos inciertos o inestimables	No difiere en P, reduce niveles de calcio levemente
Calcio + magnesio	1/255	HD	6	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	efectos inciertos o inestimables
Lantano	3/197	HD	2-12	Efectos inciertos o inestimables	Efectos inciertos o inestimables	No evaluado	Efectos inciertos o inestimables	No datos para MA
Hierro ligado	4/1704	HD	3(3-6)	Efectos inciertos o inestimables	Efectos inciertos o inestimables	No evaluado	No evaluado	No evaluable
Nicotinamida	1/100	HD	6	Efectos inciertos o inestimables	Efectos inciertos o inestimables	Efectos inciertos o inestimables	Efectos inciertos o inestimables	Efectos inciertos o inestimables
Colestilan	3/598	HD/DP	1,9-12	0,30 (0,10-0,96) baja certeza	Efectos inciertos o inestimables	No evaluado	No evaluado	Efectos inciertos o inestimables
Aluminio	30	DP	16	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Magnesio	40	HD	3	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	Baja calcio

ECAs/n: (número de ensayos clínicos/tamaño muestral), ERC/G: enfermedad renal crónica/estadio de filtrado glomerular, RR (IC95%: riesgo relativo (intervalo de confianza 95%), CV cardiovascular, MOM metabolismo óseo mineral (resultados parámetros de laboratorio fósforo y calcio), HD hemodiálisis. DP: diálisis peritoneal, PREHD: pre-hemodiálisis.

Patel y cols. publicaron una revisión sistemática que incluyó 25 ECAs (n 4770). El 88 % de los pacientes estaban en hemodiálisis).¹¹ Los pacientes que recibieron sevelamer tuvieron una mortalidad por todas las causas más baja (RR: 0,54; IC95%: 0,32-0,93); no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad cardiovascular (n = 2712; RR: 0,33; IC95%: 0,07 a 1,64), y hubo un aumento en los eventos gastrointestinales combinados (n = 384; RR: 1,42; IC 95%: 0,97 a 2,08). Para los resultados bioquímicos, los pacientes que recibieron sevelamer tuvieron un colesterol sérico total más bajo (diferencia media DM: -20,2 mg / dl, IC95%: -25,9 a -14,5 mg / dl), colesterol LDL (DM: -21,6 mg / dl, IC95%: -27,9 a -15,4 mg / dl) y calcio (DM: -0,4 mg / dl, IC95%: -0,6 a -0,2 mg / dl) y un riesgo reducido de hipercalcemia (RR, 0,30; IC 95%, 0,19 a 0,48). Al final del tratamiento, la hormona paratiroidea intacta fue significativamente mayor para sevelamer (DM, 32,9 pg/ml; IC95%: 0,1 a 65,7 pg/ml). Los valores de fosfato en suero no mostraron diferencias significativas.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías Sanitarias (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó en 2016 una actualización del informe de ETS realizado por esta agencia en 2009, con el objetivo de relevar la información correspondiente a la eficacia, seguridad y costo-efectividad del carbonato y clorhidrato de Sevelamer en insuficiencia renal crónica vs el carbonato de calcio en todo los estadios ERC.¹² Con respecto la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular en pacientes ERC estadios 3-5 el sevelamer podría reducir la mortalidad vs quelantes cálcicos. En el grupo de pacientes dializados no se pudo establecer diferencias de mortalidad tanto global como cardiovascular vs quelantes cálcicos. Los estudios incluidos presentaban alta heterogeneidad. Con respecto a los niveles plasmáticos de calcio y fósforo el sevelamer es más efectivo en reducir riesgos de hipercalcemia en estadios 3 a 5D en comparación a quelantes cálcicos, pero menos efectivo en la disminución de niveles de fosfoOr.

5.3 Costos de la tecnología

Los costos del carbonato de sevelamer comprimidos por 800 mg por 180 oscilan entre ARS 19180 y ARS 20602 (pesos argentinos enero/2020), equivalentes a aproximadamente USD 309-330 (dólares estadounidenses enero/2020), siendo el costo de los quelantes de calcio comprimidos de 1 g por 60 comprimidos de ARS 200 (USD 3- dólares estadounidenses). El costo del carbonato de sevelamer en polvo oral es de ARS 33994 pesos aproximadamente (USD 548).

Petrov publicó una revisión sistemática (2019) de los estudios de costo efectividad publicados sobre el uso de quelantes no cálcicos en pacientes con ERC con hiperfosfatemia.¹³ Analizaron la costo-efectividad del carbonato de sevelamer y del lantano. La RS sugiere que el perfil de rentabilidad de los dos aglutinantes de fosfato que no contienen calcio en comparación con los aglutinantes de fosfato a base de calcio depende de varios factores, como los costos futuros de diálisis, los valores de utilidad, la edad, la supervivencia y los niveles de fósforo. Los quelantes de fósforo no cálcicos (carbonato de sevelamer y lantano) podrían ser costo-efectivos pero que se necesita mejor evidencia en lo que se refiere a calcificaciones vasculares y mortalidad.

Nguyen y col¹⁴ publicaron en el 2016 un estudio de costo-efectividad en Singapur desde la perspectiva de financiadores de salud que comparaba ligando de calcio vs carbonato de sevelamer en pacientes en diálisis con una edad promedio de 60 años y un horizonte temporal de la vida del paciente. El carbonato de sevelamer fue más costoso que los ligandos de calcio, pero con una ganancia de 6,34 años de vida ajustados por calidad (AVAC) vs 5,81 respectivamente.¹⁴

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

En la Tabla 3 se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo.

El consorcio de mejora de resultados mundiales en enfermedad renal (KDIGO del inglés *Kidney Disease Improving Global Outcomes*)¹⁵ en sus guías de recomendaciones del manejo del metabolismo óseo mineral (2017) sugiere con respecto al manejo de hiperfosfatemia:

En pacientes adultos y en niños con ERC estadios 3- 5 (pre-diálisis) mantener los valores de fósforo sérico dentro de los rangos normales del laboratorio en uso y en pacientes con ERC estadio 5D (diálisis) sugerimos disminuir los valores elevados de fósforo hacia el rango normal.

En todos los estadios de ERC que utilizan quelantes de fósforos para los pacientes que con tratamiento dietético no logren el control de la hiperfosfatemia. La elección del tipo de quelante de fósforo va depender del estadio de ERC, la presencia de otros componentes del metabolismo óseo mineral, los tratamientos concomitantes y los efectos adversos que estos quelantes puedan tener. En pacientes con ERC estadios pre-diálisis y diálisis e hiperfosfatemia recomendamos restringir las dosis de quelantes de fósforo a base de calcio y/o las dosis de calcitriol o análogos de la vitamina D cuando exista hipercalcemia persistente o recurrente. En pacientes con ERC estadios 3-5D e hiperfosfatemia sugerimos restringir las dosis de quelantes de fósforo que contengan calcio cuando existan calcificaciones arteriales y/o enfermedad ósea adinámica y/o valores de PTH persistentemente bajos.

La elección de quelantes de fósforo en niños dependerá de los niveles de calcio plasmático.

En pacientes con ERC estadios pre-diálisis y diálisis se recomienda evitar el uso en forma crónica de quelantes de fósforo que contengan aluminio y en pacientes en hemodiálisis, evitar el uso de agua contaminada con aluminio, con el fin de prevenir la intoxicación por aluminio

En pacientes en hemodiálisis se sugiere incrementar la remoción de fósforo por la diálisis aumentando tiempo y/o frecuencia como parte de la hiperfosfatemia persistente, usando concentraciones de calcio en el dializado entre 2,5 y 3 meq/l.

La Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH)¹⁶ del 2014 recomienda restringir la dosis de quelantes de fósforo que contienen calcio hasta un máximo de 1.500 mg de calcio elemental/día. Recomendamos también restringir o evitar el uso de quelantes de fósforo con calcio en presencia de hipercalcemia, calcificaciones vasculares, enfermedad ósea adinámica o niveles persistentemente bajos de PTHi. No realiza recomendaciones específicas cas sobre el uso del carbonato de sevelamer.

En pacientes en pre-diálisis (estadios 3-5) con fósforo sérico normal o elevado, sugieren no exceder la ingesta de fósforo en la dieta de 800-1.000 mg/día, de forma aislada o en combinación con otros tratamientos, no mencionando el uso de quelantes.

El consenso de metabolismo óseo-mineral de la Sociedad de Nefrología de Argentina² sugiere que solo deben indicarse quelantes de fósforo en casos de hiperfosfatemia progresiva o persistente por más de tres meses.

En los pacientes en diálisis se recomienda el uso de quelantes sin calcio en las siguientes situaciones: Pacientes con dosis máxima de quelante cálcico, con fósforo no controlado y/o pacientes con calcio corregido mayor de 10 mg/dL a pesar de estar dializando con un calcio de 2,5 mEq/L y/o pacientes con una hiperfosfatemia persistente y sostenida mayor o igual a 6,5 mg/dL y/o pacientes con calcificaciones vasculares (deben tratarse conjuntamente con los otros factores de riesgo vasculares). y/o calcifilaxis.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 3: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

Financiador o Institución		País	Año	Carbonato de sevelamer en ERC
Políticas de Cobertura	ARGENTINA			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{17 18}	Argentina	2017	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS ¹⁹	Brasil	2020	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ²⁰	Brasil	2017	Sí
	Garantías Explícitas en Salud (#) ²¹	Chile	2018	NM*
	POS (#) ²²	Colombia	2015	Sí
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ²³	México	2016	Sí
	Fondo Nacional de Recursos (#) ²⁴	Uruguay	2020	Sí
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ²⁵	Alemania	2019	Sí
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ²⁶	Australia	2020	Sí
	Provincial Funding Summary ²⁷	Canadá	2016	Sí
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²⁸	Canadá	2016	Sí
	Haute Autorité de Santé (HAS) ²⁹	Francia	2016	Sí
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³⁰	EE.UU.	2006	Sí
	Aetna ³¹	EE.UU.	2019	Sí
	Anthem	EE.UU.	2020	NM
	Cigna ³²	EE.UU.	2017	Sí
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Reino Unido	2013	Sí
Guías de práctica clínica	KDIGO ¹⁵	Internacionales	2017	Sí
	Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) ¹⁶	Latinoamérica	2013	NM
	Sociedad Argentina de nefrología ²	Argentina	2017	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Sanofi-Aventis, Tuteur, Bagó, Sociedad Argentina de Nefrología, Asociación Nefrológica de Buenos Aires y a la Asociación Solidaria de Insuficientes Renales.

Informe de Respuesta Rápida N° 755

Carbonato de sevelamer para el control de la hiperfosfatemia en la enfermedad renal crónica

Fecha de realización: Marzo 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

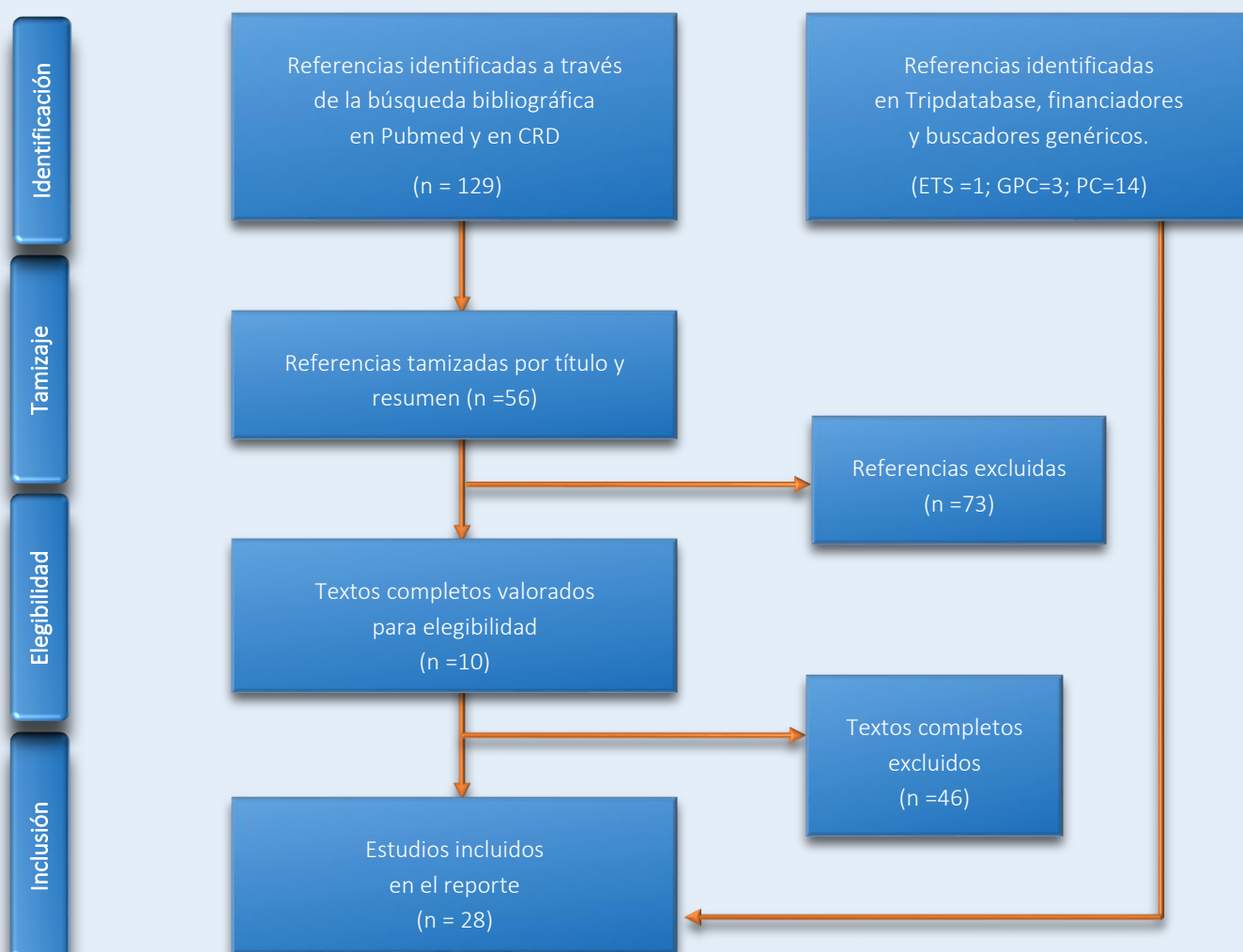
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 2019. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Sevelamer[Mesh] OR Sevelamer[tiab] OR RenaGel[tiab] OR sevelamer [tiab]) AND (Renal Insufficiency[Mesh] OR Renal Insufficien*[tiab] OR Kidney Insufficien*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab]) (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



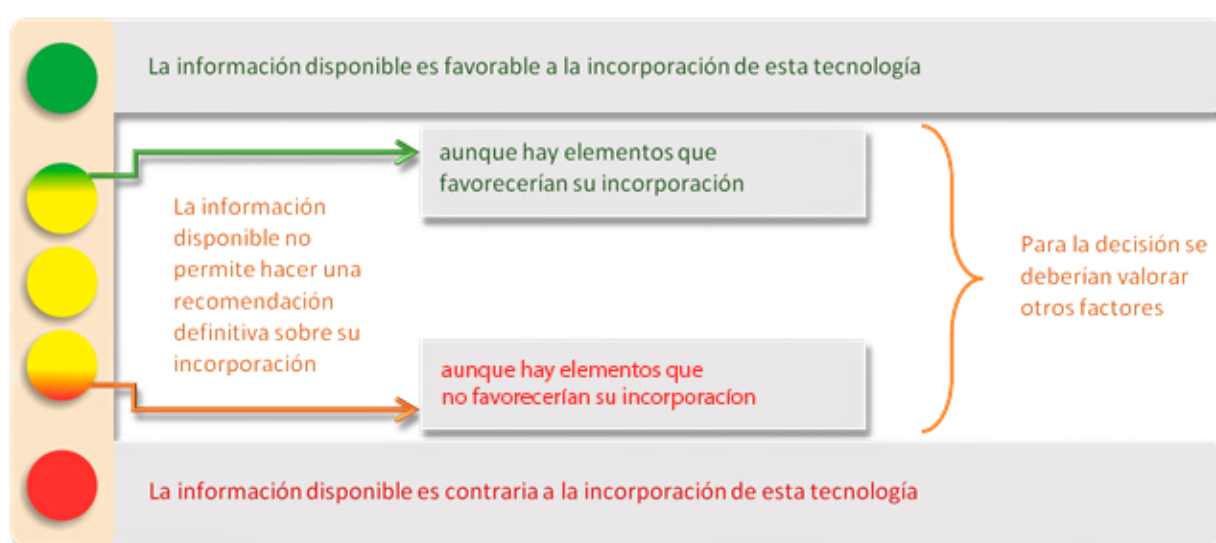
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 4 Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 4 Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	- Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ^ó - Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ^ó - Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	- Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ^ó - Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Carbonato de sevelamer para control de hiperfosfatemia en la insuficiencia renal crónica

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Ej:

A) Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis o diálisis peritoneal que no hayan respondido al control dietario ni quelantes cálcicos cuando:

- Estén recibiendo dosis plenas de quelante cálcico (2000 mg día) y
- tendencia a presentar fósforo no controlado en los últimos tres meses
- y/o pacientes con calcio corregido mayor de 10 mg/dL a pesar de estar dializando con un calcio de 2,5 mEq/L
- y/o pacientes con una hiperfosfatemia persistente y sostenida mayor o igual a 6,5 mg/dL
- y/o pacientes con calcificaciones vasculares.
- y/o calcifilaxis

B) Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica en estadios 3-5 (pre-diálisis) que no hayan respondido al control dietario ni quelantes cálcicos por un periodo de tres meses consecutivos que presenten hiperfosfatemia persistente.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Ej:

Carbonato de sevelamer (formulación comprimidos o polvo) se autorizará por periodos de 6 meses con revaluaciones de control dietario, control de laboratorio (calcio, fósforo, PTH) para cada periodo.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Ej: Para la cobertura de los quelantes de fósforo no cálcicos (carbonato de sevelamer) el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos: Documentación de nivel dieta hipofosfatémica (fecha de inicio y tiempo), historia natural y estadificación de la enfermedad renal; niveles de los últimos tres meses de parámetros de laboratorio del metabolismo óseo-mineral, ecocardiograma o radiografías para establecer calcificaciones vasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lloret J, Bover J. Papel del fósforo en la enfermedad renal crónica. *Rev Nefrol.* 2013. doi:doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Mar.11984
2. Sociedad Argentina de Nefrología. Segundo Consenso de metabolismo óseo-mineral.
3. Wendy L. St. Peter. A Review of Phosphate Binders in Chronic Kidney Disease: Incremental Progress or Just Higher Costs? *Drugs.* 2017. doi:DOI 10.1007/s40265-017-0758-5
4. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder GJ SG. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 8. doi:10.1002/14651858.CD006023.pub3.
5. La Administración Nacional de Medicamentos A y TM (ANMAT). Sevelamer Renvela. Sevelamer.
6. Food and Drug Administration. Sevelamer.
7. European Medicine Agency. Renvela.
8. La Administración Nacional de Medicamentos A y TM (ANMAT). Carbonato de Sevelamer.
9. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2010/Dispo_2730-10.pdf. Disposicion 6224 Sevelamer.
10. La Administración Nacional de Medicamentos A y TM (ANMAT). Sevelamer disposicion 2330.
11. Patel L. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. doi:10.2215/CJN.06800615
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in. Sevelamer for the Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness.
13. Petrou P. A systematic review of the economic evaluations of non-calcium-containing phosphate binders, sevelamer and Lanthanum, in end-stage renal disease patients with hyperphosphatemia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2019;19:287-288. doi:10.1080/14737167.2019.1567336.
14. Hai V. Nguyen. Incremental cost-utility of sevelamer relative to calcium carbonate for treatment of hyperphosphatemia among pre-dialysis chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol.* 2016. doi:10.1186/s12882-016-0256-0
15. KDIGO. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2017;7:1-60.
16. Nefrología SL de, (SLANH) e H. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. *Rev Nefrol Órgano Of la Soc Española Nefrol.* 2013. doi:10.3265/Nefrología.pre2013.Feb.11945
17. Ministerio de Salud. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 46/2017. 2017: <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/158769/20170208>. Accessed Agost 20 2017. No Title.
18. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de reintegro resolucion 400/16 . 2016.
19. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Recomendações sobre as tecnologias avaliadas. 2019.
20. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Búsqueda. <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?q=palivizumab&f=1>. Published 2019. Accessed August 2, 2019.
21. Superintendencia de salud. Ministerio de Salud de Chile. Listado de prestaciones específicas anexo decreto régimen de garantías explícitas en salud. 2016.
22. Ministerio de Salud Colombia. No Title.
23. Dirección de Prestaciones Médicas Unidad de Atención Médica Coordinación de Unidades de Médicas de Alta Especialidad Mexico. Cuadro Básico institucional de equipo médico . 2016.
24. Fondo Nacional de Recursos Uruguay. Normativa de Cobertura. 2017.
25. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Renvela.
26. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#). Sevelamer.
27. Provincial Funding Summary. Disclaimer: The Rapid Response Service is an information service for those involved in planning and providing health care in Canada. Rapid responses are based on a limited literature search and are not comprehensive, systematic reviews. The intent is to.
28. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Sevelamer.
29. Haute Autorité de Santé (HAS). Sevelamer.
30. Medicare & Medicaid. Prescription coverage policies. 2019.
31. Aetna. Renvela.
32. CIGNA. Cigna Pharmacy Management.