

**NOTA TÉCNICA DE MEDICAMENTO
15/03/2022**

Cinacalcete para o tratamento de Hiperparatireoidismo primário

A nota técnica contém a análise farmacêutica (I) e a análise baseada em evidência científica (II).

I. ANÁLISE FARMACÊUTICA

1. O medicamento está registrado na ANVISA? () Não (X) Sim

2. Em caso de haver registro na ANVISA, quais são as indicações previstas na bula?

- Tratamento do hiperparatireoidismo secundário (HPT) em pacientes com doença renal em estágio final (ESRD = end-stage renal disease) em diálise de manutenção.
- Redução da hipercalcemia em pacientes com:
 - carcinoma da paratireóide;
 - HPT primário para aqueles cuja paratireoidectomia seria indicada em função dos níveis de cálcio, porém não é clinicamente apropriada ou é contraindicada.

Data de publicação da bula profissional do Mimpara® no sítio da ANVISA: 23/04/2021.

3. Ainda em caso de haver registro na ANVISA, a prescrição está de acordo com as indicações da bula? () Não (X) Sim

4. Existe medicamento genérico ou similar para o tratamento da enfermidade? Em caso positivo, qual(is)? () Não (X) Sim, _____

5. O medicamento está incluído na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME), Relação Estadual de Medicamentos (RESME) ou na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)? Se sim, qual(is)?

() Não (X) Sim.

O cinacalcete está previsto como tratamento no PCDT Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica, elencado no Grupo 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, para os CID-10: E833 - Distúrbios do metabolismo do fósforo; N180 - Doença renal em estágio final e N250 - Osteodistrofia renal.

6. Há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), no âmbito do SUS, para a doença que acomete o paciente? Em caso positivo, especificar qual é.

(X) Não () Sim, _____

Até o momento, conforme informação disponível no sítio da Conitec, não há previsão de elaboração de PCDT para a doença em questão.

7. Quais são os medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença que acomete o paciente?

Até o momento não há medicamentos previstos para o tratamento do CID-10 E21.0 nas listas do SUS.

No âmbito do SUS, os medicamentos disponíveis para o tratamento de doenças ou de agravos são aqueles padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). As responsabilidades das instâncias gestoras do SUS (Federal, Estadual e Municipal), em relação aos medicamentos, estão definidas em 3 Componentes: Básico, Estratégico e Especializado (quadro 1).

Quadro 1 Componentes da Assistência Farmacêutica e responsabilidades das instâncias gestoras

	Componente Básico da AF (CBAF) PRC nº 2, de 28 de setembro de 2017, Capítulos I, II e III, Título III e PRC nº 6, de 28 de setembro de 2017, Capítulo I, Título V	Componente Estratégico da AF (CESAF)	Componente Especializado da AF (CEAF) PRC nº 2, de 28 de setembro de 2017, Capítulos I, II, III e IV, Título IV e PRC nº 6, de 28 de setembro de 2017, capítulo II, Título V
Finalidade	Medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em Saúde Ex.: Hipertensão, Diabetes	Medicamentos para tratamento de doenças de perfil endêmico Ex.: Tuberculose, Hanseníase, AIDS	Medicamentos para tratamento de doenças e agravos menos prevalentes e com alto impacto financeiro Ex.: Artrite Reumatoide, Alzheimer, Esclerose Múltipla, Hepatites B e C
Financiamento	Federal - R\$5,58/hab/ano* Estadual – R\$2,36/hab/ano* Municipal – R\$2,36/hab/ano*	Federal	Federal: Grupos 1A e 1B Estadual: Grupo 2 Municipal: Grupo 3
Gerenciamento	Federal: aquisição e distribuição aos Estados de medicamentos contraceptivos e insumos do Programa Saúde da Mulher e de Insulinas Humanas NPH e Regular Estadual: recebimento, armazenamento e distribuição aos municípios dos produtos adquiridos pelo Ministério da Saúde Municipal: aquisição dos medicamentos do elenco do CBAF; recebimento, armazenamento, distribuição e dispensação de todos os medicamentos aos usuários - quer sejam aqueles adquiridos pelo município quer sejam os adquiridos pelo Ministério da Saúde	Federal: aquisição e distribuição aos Estados Estadual: recebimento, armazenamento e distribuição aos municípios Municipal: recebimento, armazenamento e dispensação aos usuários	Federal: aquisição e distribuição aos Estados dos medicamentos do Grupo 1A e financiamento do Grupo 1B Estadual: aquisição dos medicamentos dos Grupos 1B e 2; armazenamento, distribuição e dispensação aos usuários dos medicamentos dos grupos 1A, 1B e 2 Municipal: aquisição, recebimento, armazenamento e dispensação aos usuários dos medicamentos do Grupo 3 (previstos no CBAF). Os medicamentos dos demais grupos (1 e 2) podem ser dispensados pelos municípios, conforme pactuação regional.

Locais de acesso	Municipal: Unidades Básicas de Saúde	Municipal: Unidades Básicas de Saúde	Estadual: Farmácias das Regionais de Saúde para medicamentos dos grupos 1A, 1B e 2 Municipal: Unidades Básicas de Saúde para medicamentos do Grupo 3
-------------------------	---	---	---

Sobre a política de incorporação de medicamentos no SUS

Com relação aos medicamentos não contemplados pelos Componentes da Assistência Farmacêutica salientamos que a legislação regente da matéria, a Lei nº 12.401/2011, no seu artigo 19Q, estabelece que “a incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS”.

O Decreto nº 7.508/2011, no artigo 26, dispõe que “o Ministério da Saúde é o órgão competente para dispor sobre a RENAME e os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em âmbito nacional, observadas as diretrizes pactuadas pela CIT”.

Portanto, é competência do Ministério da Saúde atualizar a RENAME e os PCDT, inserir ou padronizar medicamentos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, os quais, obrigatoriamente devem ser fornecidos de acordo com os critérios estabelecidos pelo mesmo.

8. O medicamento postulado foi submetido à análise da CONITEC? Em caso positivo, qual foi o parecer daquele órgão?

(X) Não () Sim, _____

Até o momento não há solicitação de avaliação por parte do fabricante ou outras instituições para a Hiperparatireoidismo primário. Foi avaliado para outras condições, conforme figura abaixo:

Data protocolo	Tipo de Tecnologia	Motivo da solicitação	Nome da Tecnologia	Indicação	Demandante	Status
1. 26 de nov. de 2021	Medicamento	Ampliação de uso	Cinacalcete	Tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica estágio 5D	Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE/MS	Em análise após consulta pública
2. 5 de nov. de 2014	Medicamento	Incorporação	Cinacalcete	Hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica	Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.	Processo encerrado: decisão de incorporação no SUS
3. 17 de dez. de 2012	Medicamento	Incorporação	Cinacalcete	Tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal, em diálise e refratários à terapia convencional	Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.	Processo encerrado: decisão de não incorporação no SUS

Fonte: <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>. Data: 10/03/2022.

9. Qual o preço máximo do medicamento estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)?

Apresentação	PF (ICMS 18%)	PMVG (*) (ICMS 18%)	PMC
MIMPARA (AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL) 30MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 (**) Dec. Judicial	R\$ 803,57	R\$ 630,56	R\$ 1063,38
CLORIDRATO DE CINACALCETE (SANDOZ DO BRASIL) 30 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	R\$ 522,30	R\$ 409,85	R\$ 691,16
CLORIDRATO DE CINACALCETE (EMS) 30 MG X 100 COMP	R\$ 1741,06	R\$ 1366,21	R\$ 2303,97
MISSORT (EMS) 30 MG COM REV CT BL AL AL X 100	R\$ 2678,56	R\$ 2101,87	R\$ 3544,57
CLORIDRATO DE CINACALCETE (EMS) 30 MG X 30 COMP	R\$ 522,32	R\$ 409,86	R\$ 691,19
MISSORT (EMS) 30 MG COM REV CT BL AL AL X 30	R\$ 803,57	R\$ 630,56	R\$ 1063,38

CLORIDRATO DE CINACALCETE (DR. REDDYS DO BRASIL) 30 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30	R\$ 522,28	R\$ 409,83	R\$ 691,15
CALT (CRISTÁLIA QUÍMICO) 30 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30	R\$ 794,66	R\$ 623,57	R\$ 1051,58

Listas atualizadas em 04/03/2022.

Nota: PF = preço de fábrica com alíquota de ICMS para o Paraná. PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS para o Paraná. PMC = Preço Máximo ao Consumidor. NC = não consta na lista CMED.

(*) Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. O CAP, regulamentado pela Resolução nº.3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado 6/2013 ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

(**) Os preços das apresentações de Código GGREM 506718801157410, 506718802153419, 506718803151411 e 506714120054403 (Hemofol) foram alterados em virtude de decisão judicial (Processo nº 5000764-90.2021.4.03.6127 - 1ª Vara Federal de São João da Boa Vista/SP).

Conforme a prescrição de 12/11/2021 deve ser utilizado, continuamente, um comprimido diário de Mimpara® 30 mg, por um a três anos.

Se considerado o menor valor de preço fábrica (PF) atual da lista CMED, do medicamento genérico, o custo mensal será de R\$ 522,28. O tratamento anual (considerando 12 caixas) será de até R\$ 6.267,36.

10. Outras informações relevantes, a critério do órgão consultado.

O tratamento do hiperparatireoidismo primário foi avaliado pelo NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), que avalia tecnologias em saúde para o sistema de saúde pública (NHS) do Reino Unido.

Em 2019 foi publicada a revisão sistemática que avaliou o uso dos calcimiméticos como opção de tratamento e, posteriormente, a diretriz para o manejo do hiperparatireoidismo primário.

A revisão sistemática encontrou três ensaios clínicos elegíveis, 167 pacientes no total, sem cirurgia prévia ou com histórico de insucesso na cirurgia (paratireoidectomia). Os principais desfechos clínicos considerados foram: atingir a normocalcemia (2 estudos, n=145; Baixa qualidade); eventos adversos de curto prazo < 6 meses (1 estudo, n=22; qualidade muito baixa); qualidade de vida (componentes físico e mental do SF-36; (1 estudo, n=67; acompanhamento de 28 semanas; qualidade muito baixa). Houve um dano clínico dos calcimiméticos para o desfecho de eventos adversos de longo prazo ≥6 meses (2 estudos, n=145; acompanhamento de 24 a 28 semanas; qualidade muito baixa). Não houve diferença entre cinacalcete e placebo para mortalidade e eventos adversos graves ≥6 meses (1 estudo, n=67; acompanhamento 28 semanas; Qualidade muito baixa). Nenhuma evidência foi identificada para os desfechos de deterioração da função renal, fraturas, ocorrência de cálculos renais, eventos cardiovasculares ou incidência de câncer.

O comitê considerou os resultados de qualidade de vida e mortalidade relacionados à saúde como resultados críticos para a tomada de decisão de incorporação. O cinacalcete demonstrou resultados significativos para os desfechos considerados. Não foi realizada a comparação de calcimiméticos com cirurgia, bisfosfonatos ou tratamento combinado (calcimiméticos e bisfosfonatos) por falta de estudos clínicos para tal. Para a comparação de cinacalcete com placebo, a maioria das evidências foi de qualidade muito baixa devido

ao risco de viés e imprecisão, o que diminuiu a confiança na estimativa do efeito do cinacalcete, ainda assim, foi incorporado na diretriz.

A diretriz de 2019, por sua vez, abrange o diagnóstico, avaliação e tratamento do hiperparatireoidismo primário. Recomenda como primeira opção de tratamento a cirurgia e, para os casos de impossibilidade ou insucesso desta, o cinacalcete (calcimimético), se o nível de cálcio sérico ajustado pela albumina for:

- 2,85 mmol/litro ou mais com sintomas de hipercalcemia ou
- 3,0 mmol/litro ou mais com ou sem sintomas de hipercalcemia.

II. ANÁLISE DE ESPECIALISTA EM SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Médicos e Farmacêuticos com formação em SBE

Quais as evidências sobre o impacto da tecnologia (descrever quais os estudos – Medicina Baseada em Evidências – e referência bibliográfica), seus níveis de evidência e grau de recomendação de acordo com os estudos utilizados?

Com o objetivo de averiguar a melhor evidência científica para o caso em questão foi realizada uma busca de estudos científicos sobre a eficácia do cinacalcete no tratamento do hiperparatireoidismo primário, com ou sem cirurgia prévia, conduzida por meio do PubMed em 11/03/2022. Foram selecionados estudos relevantes publicados após o documento de revisão do NICE, de 2019.

- Chandran et al, 2017:** revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) duplo-cegos e estudos de coorte que relataram dados sobre a eficácia e segurança da terapia com cinacalcete em indivíduos ≥ 18 anos de idade com hiperparatireoidismo primário. Foram elegíveis quatro ECRs (177 participantes) e 17 estudos de coorte (763 participantes). O cinacalcete demonstrou, comparado ao placebo e administrado por até 28 semanas, a normalização do cálcio sérico ($\leq 10,3$ mg/dl) [RR 20 (IC 95% 6,04 - 68,52, $I^2 = 0\%$)]. Na análise conjunta dos 17 estudos de coorte, os níveis séricos de cálcio normalizaram em 76% (IC 95% 66% a 86%; $I^2 = 92\%$) dos pacientes, independentemente da duração do tratamento. Na maioria dos estudos, os níveis de paratormônio (PTH) diminuíram de 13% a 55%. Nenhuma melhora na densitometria óssea foi observada nos dois estudos não randomizados que relataram achados densitométricos. Nenhuma diferença significativa no cálcio urinário foi observada com a terapia com cinacalcete tanto nos ECR, quanto nos estudos não randomizados. Não houve diferença significativa nos eventos adversos gerais (RD 0,01, IC 95% -0,07 a 0,26) em comparação com o placebo. O risco de viés foi baixo em 2/4 ECR e 6/17 estudos de coorte, o risco foi alto em 3/17 estudos de coorte. As conclusões foram de que o cinacalcete é seguro e tem efeitos adversos toleráveis.
- Bell et al, 2021:** Análise retrospectiva (março de 2019 e julho de 2020) realizada em centro único, investigou a utilidade e a segurança do cinacalcete em pacientes com hiperparatireoidismo primário incluindo pacientes com pré-paratireoidectomia. Oitenta e seis pacientes foram elegíveis. A meta de cálcio foi atingida por 79,1% deles, com dose média de 39,4 mg/dia e duração mediana de 35 semanas. O cálcio foi normalizado em um tempo médio de 5 semanas.

Reações adversas ocorreram em 18,6% dos pacientes e 4,7% descontinuaram o cinacalcete.

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) ou Saúde Baseada em Evidências (SBE) é considerada o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica, porque considera provas científicas atuais, de boa validade interna e externa e, ferramentas da estatística, epidemiologia clínica, informática e metodologia científica para serem utilizadas na prática clínica. O profissional que atua em sua prática clínica baseando-se nas melhores evidências disponíveis está claramente minimizando as possibilidades de ocorrência de resultados indesejáveis, associado a um menor desperdício de recursos, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência oferecida e disponibilizando tratamento mais correto e ético.

Para cada situação clínica existe uma classificação hierárquica das provas científicas, que parte dos estudos publicados com maior nível de evidência, as revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos controlados (nível 1A). A evidência decresce passando por resultados de ensaios clínicos randomizados individuais (nível 1B), estudos de coorte, estudos de caso-controle, relato de casos, até o menor nível de evidência, a opinião de especialistas (nível 5). Para melhor compreensão vide o anexo I que traz os detalhes da classificação dos níveis de evidência científica, segundo o Centro Oxford de MBE, para Tratamento/Prevenção/Etiologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELL D, HALE J, GO C, CHALLIS BG, DAS T, FISH B, CASEY RT. A single-centre retrospective analysis of cinacalcet therapy in primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect*. 2021 Nov 5;10(11):1435-1444. doi: 10.1530/EC-21-0258. PMID: 34647901; PMCID: PMC8630765.

BRASIL. DATASUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em < <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> >. Acesso em 15/03/2022.

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias em avaliação. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 15/03/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME**. Brasília : Ministério da Saúde, 2022.

CHANDRAN M, BILEZIKIAN JP, LAU J, RAJEEV R, YANG SP, SAMUEL M, PARAMESWARAN R. The efficacy and safety of cinacalcet in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Jan 18. doi: 10.1007/s11154-021-09694-6. Epub ahead of print. PMID: 35041148.

MIMPARA® comprimidos de 30 mg de cinacalcete. Bula profissional de medicamento ANVISA. 2021.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Hyperparathyroidism (primary): diagnosis, assessment and initial management. 2019. Disponível em <www.nice.org.uk/guidance/ng132>. Acesso em 15/03/2022.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Evidence review for calcimimetics NICE guideline NG132. Intervention evidence review. 2019. Disponível em <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng132/evidence/g-calcimimetics-pdf-6782710580>>. Acesso em 15/03/2022.

Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) - Indicação de Medicamentos e Evidência Científica

Declaramos não possuir conflitos de interesse

ANEXO I

Quadro 1 –Nível de Evidência Científica por “Oxford Centre for Evidence-based Medicine” para estudos sobre tratamento/prevenção/etiologia.

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - “Oxford Centre for Evidence-based Medicine”						
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas	
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)	
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas	
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2	
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)	
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas (<i>outcomes research</i>)	-----	-----	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controle	-----	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controle	-----	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado	
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)				

Fonte: CONITEC. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Oxford-Centre-for-Evidence-Based-Medicine.pdf.